

ANNEE 1969

THESE

N^o 958

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

Hossein MARANDIAN

né le 9 Juin 1936 à TABRIZA (Iran)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES ACIDOSES LACTIQUES CONGENITALES.

Président : Mr BRISSAUD, Professeur.

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

Hossein MARANDIAN

né le 9 Juin 1936 à TABRIZA (Iran)

Interne des Hôpitaux de Paris.



PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES ACIDOSES LACTIQUES CONGENITALES.

Président : Mr BRISSAUD, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

12

THESE

ANNEE 1968

1968

DOCTORAT EN MEDECINE

(Spécialité de Médecine)

PAR

Monsieur MARC LANGE

Docteur en Médecine

Président du Jury

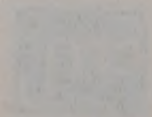


UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

LES ARCHIVES FACULTAIRES D'ANATOMIE

Imprimé par la Faculté de Médecine

1968



EDITIONS A. & M.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.),
 Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.),
 Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines
 (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme
 (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal
 (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.),
 Moreau (R.), Moulonquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.),
 Piédellèvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon
 (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	OUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RAOADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LEOHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	— — —	CONTE (M.)
— — —	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHEL (G.)	
— — —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)	
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)	
à titre personnel	KREIS (B.)	
— — —	MEYER (A.)	
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)	
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)	
— — —	LEFEBVRE (J.)	
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)	
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)	
— — —	TUBIANA (M.)	
— — —	CHERIGIE (E.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)	
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)	
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)	

2^e CHIRURGIE

Anesthésiologie	YOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DESEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Brous)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (P.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GAULT (G.)	Médecine générale	AUBANHAUX (M.)
Anatomie pathologique . . .	SUPPESY (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (Y.)
Botanique	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARSEN (G.)
Endocrinologie	LE MOUË (L.)	Pédiatrie	ROBIER (A.)
Eucologie médicale	SEPTIER (P.) SOMHARD (F.) BORDRANE (A.)	Physique médicale	DOUILLART (A.) GREMY (F.) FELLERIN (P.)
Chirurgie	SEBONNEY (G.)	Physiologie	DUFARD (A.) GIRARD (Fr.) KUSCHLIN (A.)
Histologie	DEBIS (M.) NICOL-PAQUIS (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) DRECHT (G ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (M.)
Médecine légale	DEGAIL (P.) FADENQUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (A.) Pr. a. H.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Neurologie	MORILLARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (A.)
Conseiller administratif	Mlle CHANTREUIL (L.)
Conseiller en Chef de la Bibliothèque. Conseiller du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur KAHN (A.)
Conseillers	Mme FORGET (F.), Mlle DUMATRE (P.), LAURENT (M.), LE NOË (G.)
Bibliothécaires	Mme DUTET (A.), Mlle DUBOIS (M.-F.), ROBERGE (D.), LE GUANS LAM (S.), REUSE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1996, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle s'en tient à une entière réserve d'approbation ou d'improvement.

A la mémoire de mon Père.

A mes Parents.

A mes Amis.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Henri-Edouard BRESSAUD

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mes
remerciements sincères et respectueux.

A mes Maîtres :

- Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE.
- Monsieur le Professeur Vic DUPONT.

Qui m'ont fait l'honneur de guider mon internat.

A Messieurs :

- le Professeur Henri BRICARE.
- le Docteur Jean NOUAÏLLE.
- le Professeur Pierre MOLLARET.
- le Professeur Pierre MOZZICONACCI.
- le Professeur Henri-Edouard BRISSAUD.
- le Professeur Stéphane THIEFFRY.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous prodiguer durant notre internat.

A mes Maîtres d'Externat :

- Professeur Gaston CORDIER, In Memoriam.
- Professeur Agrégé Alain GERBAUX.
- Professeur Jean CATHALA.
- Professeur Raymond TURPIN
- Madame le Docteur AUBRY.

Avec nos remerciements.

A Messieurs :

- le Professeur Agrégé Guy REPESSE.
- le Professeur Agrégé Gilles LYON.
- le Professeur Agrégé André HENNEQUET.
- le Professeur Agrégé Jacques LE PRAT.
- le Professeur Agrégé Jacques LAFOURCADE.
- le Professeur Agrégé Claude ATTAL.

Avec toute notre reconnaissance.

P L A N

- I - INTRODUCTION
- II - ACIDE LACTIQUE : Métabolisme et physiopathologie
 - A Acide lactique et métabolisme anaérobie
 - notion de dette d'oxygène
 - notion d'excès lactique
 - excès lactique et hypoxie
 - acide lactique et métabolisme hépatique
 - B Acide lactique et métabolisme aérobie : voies intracellu-
laires du transport d'hydrogène -
 - C Acide lactique et hypocapnie
 - D Effets du pH sur la lactacidémie
 - E Action de l'adrénaline
 - F Métabolisme de l'acide pyruvique
 - G Acide lactique et métabolisme intermédiaire
 - H Métabolisme lactique des organes
- III - HYPERLACTATEMIES
- IV - ACIDOSES LACTIQUES
 - A Acidoses lactiques secondaires
 - B Acidoses lactiques "idiopathiques"
 - C Acidoses lactiques congénitales
 - revue de la littérature,
 - notre observation,
 - aspects cliniques et biologiques,
 - étude pathogénique,
 - données anatomo-pathologiques,
 - thérapeutique.

- V - ENCEPHALOPATHIE NECROTIQUE SUBAIGUE INFANTILE
 - A Lésions anatomiques
 - B Revue clinique et biologique des cas de la littérature
 - C Tableau clinique
 - D Anomalies biologiques
 - E Pathogénie et thérapeutique

- VI - CONCLUSION

INTRODUCTION

L'acide lactique, métabolite normal des glucides fut identifié pour la première fois, en 1909, par DENGES dans les liquides biologiques. Les physiologistes s'intéressèrent à cet organo-acide qui se produit en quantité abondante lors de la contraction musculaire. Sa production excessive au cours des hypoxies et de certaines formes de glucogénoses laissa entrevoir son importance en pathologie. L'introduction des techniques : chromatographiques, isotopiques, et les progrès en enzymologie rendirent son dosage à la fois facile et précis et permirent une meilleure connaissance de son métabolisme.

Les travaux de HUCKABEE ont eu le mérite d'avoir étudié sa physiopathologie et d'avoir authentifié un syndrome dit "d'acidose lactique essentielle" en prédisant sa place par rapport à l'hyper lactatémie physiologique et aux lactacidémies pathologiques. Les anesthésistes-réanimateurs ont contribué à une meilleure connaissance de ce nouvel élément de l'équilibre acide/base de l'organisme.

Chez l'enfant, ce fut HARTMANN qui publiant en 1962 le premier cas d'acidose lactique congénitale, attira l'attention des cliniciens sur cette erreur innée du métabolisme cause d'un état pathologique grave.

La publication de WORSLEY où une hyperlactacidémie et une acidose métabolique étaient constatées chez l'un des deux frères atteint de l'encéphalopathie nécrotique subaigue infantile, a suggéré que les troubles métaboliques de l'acide lactique congénitale pourraient être à l'origine des lésions neurologiques de cette encéphalopathie d'autant plus qu'une anomalie du

métabolisme du pyruvate, corps précurseur du lactate, a été auparavant suspecté d'être à l'origine de certains cas d'encéphalopathies nécrotiques subaigues.

A propos d'un nouveau cas d'acidose lactique congénitale observée dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur BRISSAUD, nous avons procédé à une revue de la littérature concernant les acidoses lactiques congénitales, les encéphalopathies nécrotiques subaigues afin de saisir les points cliniques et biologiques communs à ces deux affections.

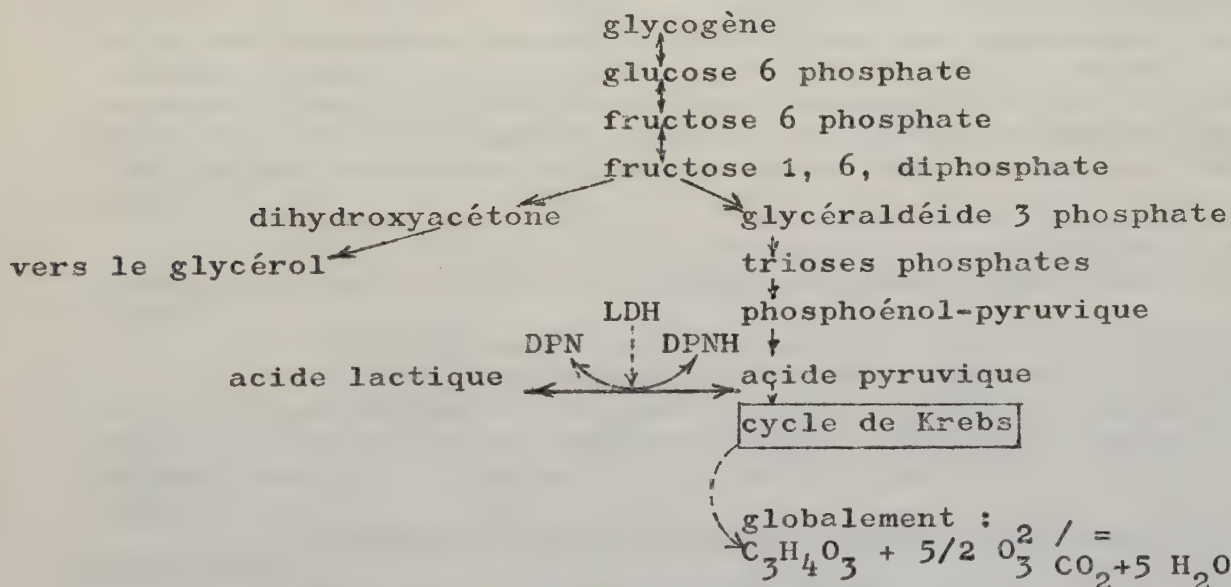
Nous avons cru utile de rappeler au préalable le métabolisme et la physiopathologie de l'acide lactique.

ACIDE LACTIQUE

ACIDE LACTIQUE ET METABOLISME ANAEROBIE

L'acide lactique est un métabolite final, en dérivation sur la voie de la glycolyse d'Embden - Meyerhof. Il est formé à partir de l'acide pyruvique, en équilibre avec lui par une réaction couplée avec la transformation de DPN (Diphospho-pyridine-nucléotide) en DPNH (Diphospho-pyridine-nucléotide réduit), catalysée par la lactico-déshydrogénase (LDH).

L'acide lactique est l'un de ces rares produits finaux du métabolisme qui ne peuvent être ni directement oxydés, ni intégrés dans un autre système métabolique lipidique ou protéique. Une fois formé, la seule possibilité dont il dispose pour réintégrer la voie métabolique principale, est sa reversion en acide pyruvique.



Ainsi les sources principales de la production lactique sont les glycogénolyses hépatique et musculaire, l'acide lactique formé se retransforme en acide pyruvique, ce dernier est soit métabolisé, en aérobie (cycle de Krebs), soit reconverti en glycogène.

NOTIONS DE DETTE D'OXYGENE (70 bis)

L'énergie qui apparait dans un organisme en état d'équilibre est égale à l'énergie qui est libérée par l'oxydation des substrats organiques. Au début d'un exercice musculaire donné, d'intensité définie, la dépense d'énergie passe dès la première seconde d'une valeur de repos à une valeur supérieure d'autant plus élevée que l'exercice est plus intense. Mais, l'énergie nécessaire à la contraction musculaire ne provient pas directement des oxydations organiques, mais de dégradations de substances à liaisons phosphates riches en énergie : ATP, phosphocréatine qui se trouve dans le muscle ; par conséquent, dès la première seconde de l'exercice ces réserves diminuent, les oxydations dans les tissus augmentent aussi instantanément, mais n'augmentent pas aussi vite que la dépense d'énergie.

En effet, les muscles ne disposent pas de réserves importantes d'oxygène et l'augmentation de la fourniture d'oxygène aux muscles, laquelle dépend de la réponse pulmonaire et de la circulation, requiert un délai de quelques minutes pour s'élever à une valeur telle que la dépense d'énergie produite par les réactions oxydatives égale la dépense d'énergie de l'organisme.

En d'autres termes, au début d'un exercice, les muscles empruntent in situ, l'énergie nécessaire à leurs contractions, et à des réactions chimiques qui ne sont pas oxydatives, de ce fait la composition de leur propre milieu est transformé ; cet emprunt d'énergie à des réactions non oxydatives est le pendant d'un déficit des réactions oxydatives. On dit brièvement que l'organisme contracte un déficit ou une dette d'oxygène (Hill 1925).

A vrai dire, la nature de la dette d'oxygène de l'organisme est très complexe et d'autres facteurs jouent dans sa genèse :

- désaturation du sang veineux au cours de l'exercice,
- des modifications biochimiques en dehors de la diminution des substances à liaisons phosphates riches en énergie, telles la formation de nombreux acides organiques produits du catabolisme du glycogène dont deux sont formés en quantité importante :
- l'acide pyruvique, produit normal de la dégradation glycogène,
- et une certaine quantité d'acide lactique concomitamment selon la loi d'action de masse qui fait intervenir les acides pyruvique et lactique ainsi que la LMH (déshydrogénase à DPN)

Si le muscle dispose des quantités suffisantes d'oxygène, l'acide pyruvique est catabolisé (aérobie), sinon, l'acide pyruvique se transforme en acide lactique en fixant de l'hydrogène, ce qui a pour effet de permettre les réactions antérieures du catabolisme glucidique au cours desquelles une quantité d'énergie est libérée (anaérobie).

Ce processus du métabolisme anaérobie peut continuer aussi longtemps que le pH du milieu musculaire n'est pas trop acide sinon la réaction s'arrête.

A l'arrêt de l'exercice musculaire, pour que le sang des muscles entraîne une composition normale de repos (élimination des acides organiques sanguins, reconstitution d'une réserve de substances à liaisons phosphates riches en énergie), l'organisme dépense de l'énergie qui lui est fournie par les réactions oxydatives. Par conséquent, après l'arrêt de l'exercice, l'organisme qui a contracté une dette d'oxygène (liée à l'insuffisance de la production d'énergie d'origine oxydative par rapport à l'énergie réellement dépensée par l'organisme), continue à consommer plus d'oxygène que dans le repos prolongé, paye la dette d'oxygène qu'il a contractée pendant l'exercice. On appelle la période de récupération, celle qui succède à l'activité musculaire et au cours de laquelle s'opère la reconstitution des milieux biochimiques dans l'état où ils se trouvent après un repos prolongé.

Si l'exercice n'est pas trop intense, l'augmentation des réactions oxydatives peut après quelques minutes être suffisante pour livrer à l'organisme une quantité d'énergie qui égale la dépense réelle d'énergie. Même si le muscle lui-même continue à recouvrir partiellement au métabolisme glycolitique, l'organisme peut trouver un équilibre énergétique, mais dans ce cas, une partie d'acide lactique formé par le muscle est resynthétisé en glycogène (4/5) et une autre partie (1/5) est catabolisée oxydativement dans d'autres parties de l'organisme que les muscles actifs ; la quantité totale d'acide lactique métabolisé en dehors des muscles actifs égalant la quantité qui en sort. Dans ces cas, l'organisme atteint en quelques minutes un régime d'équilibre, un état stable au point de vue énergétique. Généralement les régimes cardiaques et ventilatoires mettent un temps un peu plus long pour trouver un nouvel équilibre. Donc au début de l'exercice l'organisme connaît une période instable, dite période d'installation, ou d'ajustement, au cours de laquelle les régimes cardiaques et ventilatoires et bien d'autres fonctions de l'organisme se modifient, passant d'un régime constant de repos à un régime plus intense ; et ce régime atteint au bout d'une dizaine de minutes ne signifie pas l'invariabilité des différentes fonctions de l'organisme, mais seulement variations encadrant une moyenne stable.

Pendant la période de récupération, la consommation d'oxigène diminue progressivement, d'une façon analogue au paiement de dette oxygène ; les régimes cardiaque et ventilatoire ainsi que les autres fonctions de l'organisme se rapprochent progressivement des valeurs qui caractérisent le repos prolongé. La durée de cette période varie avec la durée de l'exercice.

Le concept de Hill et Meyerhof, basé sur les expériences mesurant la production de la chaleur par l'organisme, admet que le paiement d'oxygène à la récupération est rigoureusement égal à la dette contractée et celle-ci est directement proportionnelle à la quantité de lactate formée pendant l'exercice.

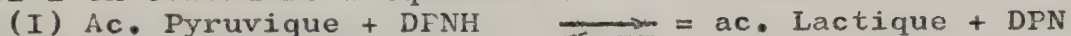
Dill et Edwards, modifient ce concept. Ils pensent que la dette d'oxygène payée rapidement est en rapport avec les oxydations fournissant l'énergie nécessaire à la reconstitution des liaisons phosphates riches en énergie et ils attribuent la dette payée lentement à l'oxydation de l'acide lactique. D'où, d'après ces auteurs, les notions de "dette alactique" et de "dette lactique".

La dette payée d'oxygène est en général supérieure au déficit d'oxygène, parceque les processus métaboliques anaérobie ont un rendement très inférieur au processus aérobie.

Les expérimentations plus récentes basées sur la mesure directe de la consommation d'oxygène et de l'utilisation de lactate pendant la phase de récupération, ont montré qu'en fait il n'existe pas de relation quantitative linéaire entre ces deux paramètres.

NOTION "D'EXCES LACTIQUE" (Huckabee) (64)

D'après les théories classiques, le taux de lactate peut être considéré comme l'indice de l'état d'oxydation tissulaire. Si l'on considère l'équation :



on peut penser que l'augmentation du lactate peut être dû :

- soit à un excès de la production d'acide pyruvique
- soit à un excès du DPNH, c'est-à-dire à un défaut de l'oxydation tissulaire.

La production d'acide lactique fait partie des fonctions de chaque tissu de l'organisme, son absorption se fait par tous les tissus et son élimination rénale joue un rôle négligeable dans les variations du taux sanguin.

La réaction lactate $\rightleftharpoons$ pyruvate est une oxydo réduction en relation étroite avec d'autres systèmes d'oxydo réduction tissulaires. Si l'un, ou plusieurs de ces systèmes s'arrêtent ou se réduisent considérablement, tout le système du métabolisme énergétique sera atteint.

En cas d'hypoxie cellulaire, le potentiel oxydatif est limité, le DPNH produit dans les cellules augmente, le système lactate $\rightleftharpoons$ pyruvate fonctionne dans le sens de la formation de lactate et par conséquent de DPN ; la production de ce dernier permet de conserver le potentiel oxydatif du milieu cellulaire, à condition que l'anoxie ne soit pas totale et le pH du milieu ne soit pas effondré au-dessous d'une certaine limite. C'est le métabolisme anaérobie qui permet aux mammifères de supporter l'hypoxie.

Il est donc théoriquement possible de calculer le degré de l'hypoxie à partir du taux de lactate si l'on peut affirmer que le taux de pyruvate reste constant. Mais la pyruvicémie varie aussi en fonction de certains facteurs (par activation de la glycolyse par exemple).

Selon la loi d'action de masse on peut écrire l'équation (1) sous forme de (2)

$$(2) \quad (\text{lactate}) = (\text{pyruvate}) \times K \left(\frac{\text{DPNH}}{\text{DPN}} \right)$$

cette équation montre que la production de lactate à chaque instant se fait en fonction de deux facteurs :

- hypoxie, c'est-à-dire l'augmentation de DPNH et par conséquent du rapport $K \left(\frac{\text{DPNH}}{\text{DPN}} \right)$
- la production de pyruvate,
- ou variation des deux facteurs précités en même temps.

La quantité de lactate formée entre le temps T_0 et le temps T_n peut se calculer en multipliant le taux de pyruvate formé pendant la même période $(P_n - P_0)$ par le facteur d'hypoxie au temps du début $\left(K \frac{(\text{DPNH})_0}{(\text{DPN})_0} \right)$

Ainsi on peut écrire l'équation (3) :

$$(3) \quad (\text{lactate})_n - (\text{lactate})_0 = \left\{ (\text{pyruvate})_n - (\text{pyruvate})_0 \right\} \times K \frac{(\text{DPNH})_0}{(\text{DPN})_0}$$

D'autre part, on peut écrire l'équation 2 sous la forme suivante :

$$\frac{(\text{lactate})_o}{(\text{pyruvate})_o} = \frac{(\text{DPNH})_o}{(\text{DPN})_o}$$

ainsi on peut obtenir l'équation (4) :

$$(4) (\text{lactate})_n - (\text{lactate})_o = (\text{pyruvate})_n - (\text{pyruvate})_o \times \frac{(\text{lactate})_o}{(\text{pyruvate})_o}$$

Selon cette dernière équation, le lactate produit du temps t_o au temps t_n ($\Delta L = p_n - p_o$) est en fonction du pyruvate s'il n'existe pas d'hypoxie cellulaire. Si, en plus de la variation de pyruvate, il existe une hypoxie cellulaire, la quantité de lactate formée (ΔL) serait supérieure à celle donnée par l'équation (4) ($\Delta L > \Delta L$). Cette quantité de surplus lactique ($\Delta L - \Delta L$) formée du fait de l'hypoxie s'appelle "excès lactique" (excess lactate de HUCKABEE) = (XL) :

$$\begin{aligned} XL &= \Delta L - \Delta L \\ XL &= \Delta L - (P_n - P_o) \times \frac{L_o}{P_o} \end{aligned}$$

En remplaçant dans cette formule le ΔL par $(L_n - L_o)$ on obtient l'équation qui donne le calcul d'excès lactique selon HUCKABEE :

$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \times \frac{L_o}{P_o}$$

Dans cette formule, L_n et P_n sont les taux de lactate et de pyruvate trouvés, L_o et P_o sont les valeurs témoins.

Si l'on admet la perméabilité de la membrane cellulaire au lactate et au pyruvate, le rapport $\frac{L}{P}$ reflète l'équilibre de l'état d'oxydo-réduction du système ($\frac{\text{DPNH}}{\text{DPN}}$). Si cet équilibre

est constant, le rapport $\frac{L}{P}$ reste dans les limites précises qui varient peu avec les individus et les espèces (entre 9 et 13 dans la majorité des cas).

La théorie de Huckabee implique :

- la perméabilité de la membrane cellulaire au lactate et au pyruvate,
- le rapport $\frac{L}{P}$ constant en dehors de l'hypoxie,
- l'augmentation du rapport $\frac{L}{P}$ pendant l'hypoxie cellulaire.

PERMEABILITE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE (65)

Huckabee a déterminé les concentrations extra et intracellulaires du pyruvate et du lactate en utilisant les cellules fraîches du sang artériel recueilli à -6°C et -10°C et acidifié en moins de 3 minutes, les pressions d'oxygène et de gaz carbonique ainsi que le taux de pH étant maintenus constants.

Les rapports de concentration plasmatique et cellulaire sont : 2,30 pour le pyruvate - 1,37 pour le lactate - ; ces rapports restent constants quel que soit le taux sanguin de lactate et de pyruvate au cours de l'exercice, de la fièvre, de l'hyperventilation et de la déficience en thiamine.

Le lactate traverse passivement les cellules sanguines tandis que le gradient du pyruvate à travers la membrane cellulaire est la résultante de l'activité métabolique de la cellule et de la résistance relative de la membrane de celle-ci à la diffusion passive du pyruvate.

LE RAPPORT DE $\frac{L}{P}$ EN DEHORS DE L'HYPOXIE (64)

P

La perfusion de quantités importantes d'une solution de pyruvate chez l'animal, à condition de maintenir le pH sanguin constant, provoque une augmentation de la pyruvicémie, mais aussi de la lactatémie, le rapport $\frac{L}{P}$ ne varie pas.

La perfusion d'une solution glucosée augmente les taux sanguins de pyruvate et de lactate sans modifier leur rapport.

Les substances bloquant l'utilisation du pyruvate par le cycle de Krebs, en normoxie, augmente la concentration sanguine de pyruvate mais ne modifie pas le rapport $\frac{L}{P}$.

LE RAPPORT DE $\frac{L}{P}$ AU COURS DE L'HYPOXIE TISSULAIRE : FORMATION D'EXCES LACTIQUE. (64)

On peut créer des conditions d'hypoxie tissulaire chez l'homme ou chez l'animal, soit par l'exercice musculaire, soit par la respiration d'un mélange gazeux pauvre en oxygène, soit encore par la diminution du débit cardiaque (tamponnade péricardique chez l'animal par injection d'une solution huileuse dans la cavité péricardique).

A - EXERCICE MUSCULAIRE :

Dès les premiers mouvements de l'exercice d'un membre (flexion, extension de la jambe par exemple) le taux de lactate du sang drainant le territoire soumis à l'effort augmente beaucoup plus que le taux de pyruvate : il y a formation d'un excès lactique.

On trouve cet excès lactique aussi dans les échantillons du sang mélangé (sang artériel) alors que le sang veineux des territoires au repos (par exemple sang veineux de l'avant de l'avant-bras, au cours de l'exercice de la jambe) peut avoir un taux de lactate et de pyruvate normal ou subnormal.

Quand l'exercice cesse, cet excès lactique diminue parallèlement au paiement de la dette d'oxygène contractée durant l'hypoxie relative à l'exercice.

Chez un sujet athlétique, en bonne condition physique, au cours de l'exercice musculaire, la pyruvicémie diminue ; il se produit un excès lactique dont la courbe est parallèle et sus-jacente à celle de la dette d'oxygène.

Les expériences chez le chien, sous anesthésie générale, et respiration contrôlée, soumis à un effort provoqué par les moyens mécaniques donne des résultats sensiblement identiques ; la dette d'oxygène se montre en corrélation étroite, non pas avec le taux de lactate, mais avec l'excès lactique produit par les tissus en hypoxie.

B - RESPIRATION D'UN MÉLANGE GAZEUX PAUVRE EN OXYGÈNE :

Chez certains chiens, l'excès lactique se produit par la respiration d'un mélange gazeux contenant 10 % d'oxygène et chez d'autres un mélange plus pauvre (5 %) est nécessaire pour son apparition.

Chez l'homme, l'excès lactique apparaît constamment par la respiration d'un mélange gazeux contenant - de 10 % d'oxygène, soit pour un taux de saturation du sang artériel entre 54 et 47 %. Le taux critique de la saturation oxygénée du sang artériel pour lequel on peut craindre la formation d'un excès lactique se situe de $66 \pm 7 \%$.

Au terme de ses expériences Huckabee souligne les points suivants :

- 1°) - la notion d'excès lactique diminue l'erreur commise en attribuant la formation de dette d'oxygène à la formation de lactate, mais la relation étroite trouvée dans ces expériences entre cet excès lactique et la dette d'oxygène ne résout pas le problème du mécanisme des rapports entre ces deux phénomènes.
- 2°) - la corrélation étroite entre la dette d'oxygène et l'excès lactique est vraie dans des conditions d'expériences précises
 - a) - départ des conditions d'équilibre basal strictes
 - b) - élimination des facteurs tels l'hypocapnie et les variations de pH,
 - c) - échantillons de sang pour mesurer de lactatémie et de pyruvicémie prélevés dans une artère ou dans une veine profonde afin d'éliminer les incidences du métabolisme local, (prélèvement au niveau d'une veine de l'avant-bras peut donner une erreur de 100 %

- d) - prélèvement rapide des échantillons, leur acidification immédiate, l'utilisation des méthodes spécifiques de dosage,
- e) - calcul de la consommation d'oxygène à partir de la composition d'air inspiré et d'air expiré.

En somme, l'excès lactique semble constituer un indice variable de l'hypoxie tissulaire quand on s'adresse à l'organisme entier sous des conditions précises, mais il ne peut pas être considéré comme témoin direct des mécanismes tissulaires mis en jeu lors de l'hypoxie. Les expériences ultérieures explorant plus directement les phénomènes d'oxydo-réduction cellulaires au cours de l'hypoxie justifient les réserves émises par Huckabee. Le but de ces expériences a été de préciser les liens entre les phénomènes d'oxydo-réduction cellulaires et la formation de lactate ou d'excès lactique.

Chez les sujets normaux CARLSON et Coll (15) ont pu étudier la formation d'excès lactique par le cathétérisme de l'artère et de la veine fémorale au repos et lors d'exercices musculaires.

L'excès lactique apparaît pour une désaturation veineuse entre 31 et 24 % ; il constitue un bon indice d'hypoxie, son taux est parallèle à celui du lactate pendant l'exercice. Cependant, après celui-ci, la décroissance d'excès lactique est plus rapide par rapport à celle du lactate.

Chez les chiens anesthésiés en ventilation artificielle à débit constant par un mélange gazeux d'azote et d'oxygène à 9,1 %, CAIN a calculé la consommation d'oxygène avant, pendant et après l'hypoxie, non pas par la différence de composition en air inspiré et expiré, mais par la mesure directe de l'oxygène dans ces différents secteurs de diffusion (volume résiduel, eau totale du corps, volume sanguin). Le déficit réel en oxygène au cours de périodes variables d'hypoxie (10, 20, 30 minutes), comparé aux pics d'excès pendant les mêmes périodes montre un coefficient de corrélation : de 0,781 pour l'excès lactique (ce coefficient est de 0,833 pour les pics de lactate) (14)

Pendant l'exercice, le lactate formé dans les muscles passe dans le plasma, atteint le foie où il est utilisé pour former du glycogène. Dans l'hypothèse où la consommation d'oxygène pendant la récupération est en partie ou en totalité liée à l'utilisation du lactate ou de l'excès lactique formé ; le blocage de cette utilisation devrait réduire la consommation d'oxygène.

ALPERT, a vérifié ce fait en comparant un lot de rats hépatectomisés à un lot témoin. En partant de mêmes conditions basales pour la même intensité d'effort, le taux d'excès lactique est trouvé supérieur chez le rat hépatectomisé, ce qui démontre l'utilisation effective du lactate par le foie, mais par contre la consommation d'oxygène n'est pas significativement différente dans les deux lots. (1)

Par ailleurs, l'équilibre entre le lactate et le pyruvate plasmatique et intracellulaire admis pour les cellules sanguines et les cellules hépatiques, ne semble pas s'appliquer à toutes les cellules de l'organisme. Ainsi, les concentrations lactiques et pyruviques des cellules myocardiques et cérébrales ne subissent pas passivement les modifications de concentration plasmatique de ces métabolites. (1)

D'autre part, il existe des preuves que l'oxydation mitochondriale du DPNH cytoplasmique est impossible directement mais elle se fait par l'intermédiaire des cycles transporteurs d'hydrogène. Ces cycles, dont nous reparlerons, transmettent l'hydrogène à un système intramitochondrial (ADP, phosphore inorganique, cytochrome, DPN), le potentiel réducteur auquel constitue le vrai facteur de la consommation d'oxygène pendant la phase de récupération post-hypoxique. Les variations de lactate et de pyruvate plasmatiques ne sont, dans ces conditions, qu'un reflet indirect à travers le système de transport d'électrons, de ce qui se passe réellement dans la mitochondrie et les myofibrilles du muscle en contraction (1).

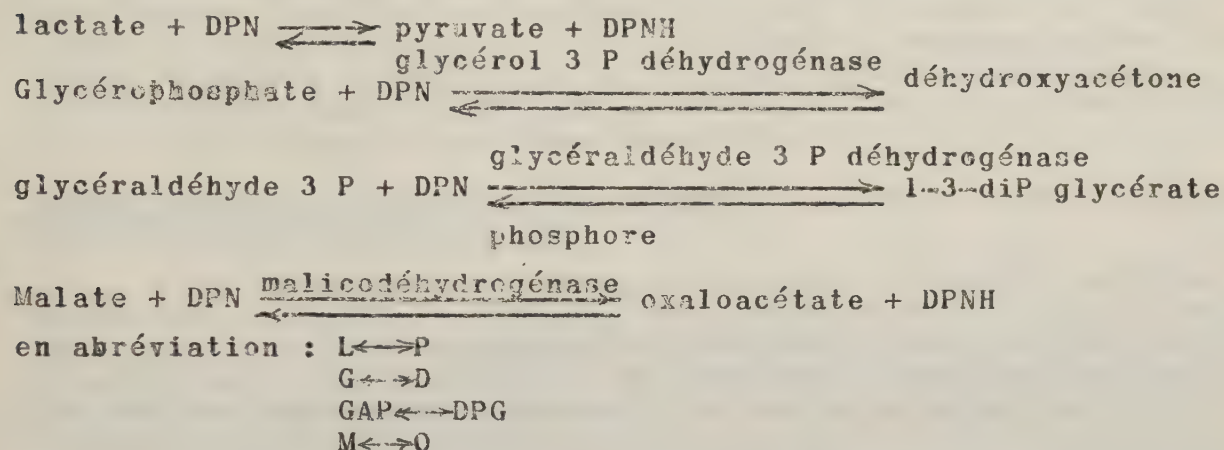
ACIDE LACTIQUE ET METABOLISME HEPATIQUE : (109 et 61)

SCHIMASSEC a étudié ce métabolisme par la technique déjà connue du foie isolé perfusé du rat. Ses résultats concordent avec ceux des expériences antérieures où avec les faits constatés in vivo. Les deux systèmes d'oxydo-réduction DPN dépendants : lactate-pyruvate et glycérphosphate-dihydroxyacétone phosphate (L-P et G-D) sont étudiés et le rapport de leur substrat réduit et oxydé ($\frac{L}{P}$ et $\frac{G}{D}$) constituent un critère sensible de l'état métabolique oxydatif de l'organe.

Le foie isolé est en anoxie sévère avant la perfusion, les rapports $\frac{L}{P} = 239$, $\frac{G}{D} = 72$ sont très élevés, le rapport $\frac{ATP}{ATP} = 0,4$ très bas.

Une demi-heure après le début de la perfusion, les rapports $\frac{L}{P} = 13$, $\frac{G}{D} = 6,7$ et $\frac{ATP}{ATP} = 3,3$ atteignent la normale. Les variations sont strictement parallèles à l'intérieur de la cellule hépatique (mesure directe de lactate cellulaire par biopsie d'un fragment hépatique) et à l'extérieur de la cellule (le lactate du milieu de la perfusion). Le foie métabolise rapidement l'excès lactique formé comme en témoigne le rapport $\frac{L}{P}$, et l'on a pu calculer le taux de la conversion lactique en ajoutant du lactate exogène dans le milieu ; ce taux est de 20^{μ} mols par gramme de tissu par heure. En ajoutant du pyruvate dans le liquide de perfusion, le rapport L/P diminue par l'augmentation du pyruvate mais ce dernier étant rapidement métabolisé par le foie, le rapport L/P augmente à nouveau et devient normal.

Les influences hormonales ont également pu être étudiées par cette technique, les corticoïdes diminuent le taux de conversion ; l'adrénaline et le glucagon relèvent ce taux. Les variations de L/P, quelle qu'en soit la cause entraîne une modification concomitante du rapport G/D. Ce fait s'inscrit dans le cadre de l'équilibre d'oxydo-réduction entre les différentes réactions à DPN du compartiment extra mitochondrial hépatique. Les quatre systèmes d'oxydo-réduction DPN dépendants du secteur extra mitochondrial dans le foie du rat sont :

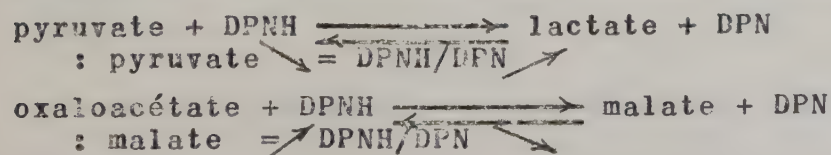


Lorsque l'on mesure le potentiel d'oxydoréduction cellulaire, par la mesure du DPN et du DPNH cellulaires et que l'on compare ce potentiel avec les rapports de substrats réduits et oxydés des réactions précédentes, on trouve une relation très significative : ces deux paramètres varient parallèlement et dans le même sens.

L'équilibre des systèmes DPN dépendants reste valable quand la glycolyse augmente du fait de l'hypoxie.

La fonction particulière du système L/P réside dans ses relations avec le compartiment extra-cellulaire :

Le potentiel d'oxydoréduction de ce système est identique des deux côtés de la membrane cellulaire et étant donné son équilibre étroit avec les autres systèmes DPN dépendants, lesquels sont couplés avec les chaînes de réduction intra mitochondriale, le rapport L/P plasmatique informe de l'état d'équilibre de l'ensemble des chaînes d'oxydoréduction à DPN, intracytoplasmique et intra-mitochondriale. Un changement de cet équilibre est dû avant tout aux variations du substrat oxydé. Par exemple, chez le rat atteint du diabète alloxamique chronique, le potentiel réducteur du système DPNH/DPN est 5 fois plus grand, le taux de pyruvate est 5 fois moindre, et une augmentation du malate (substrat réduit du système couplé) tend à compenser ces défauts d'équilibre réd/ox :



Le taux du lactate et du pyruvate est supérieur à celui de la somme des autres substrats de la chaîne d'oxydoréduction DPN dépendants hépatique. C'est quantitativement le système le plus important. L'ensemble de ces systèmes subit des influences hormonales (par exemple l'insuline augmente les potentiels oxydatifs). Par ailleurs, les acides gras et un groupe d'acides-amino peuvent également modifier l'équilibre de ces systèmes.

L'équilibre entre les différents systèmes d'oxydoréduction à DPN semble particulier au foie, les systèmes musculaires étudiés par la même technique ne possèdent pas cet équilibre. Les fonctions de différents constituants du système d'oxydoréduction, varient selon les tissus et selon l'animal étudié. Chez l'homme, leur signification métabolique primordiale apparaît grâce à l'étude du métabolisme des cellules tumorales.

ACIDE LACTIQUE ET METABOLISME AEROBIE : LES VOIES INTRACELLULAIRES DU TRANSPORT D'HYDROGENE (2)

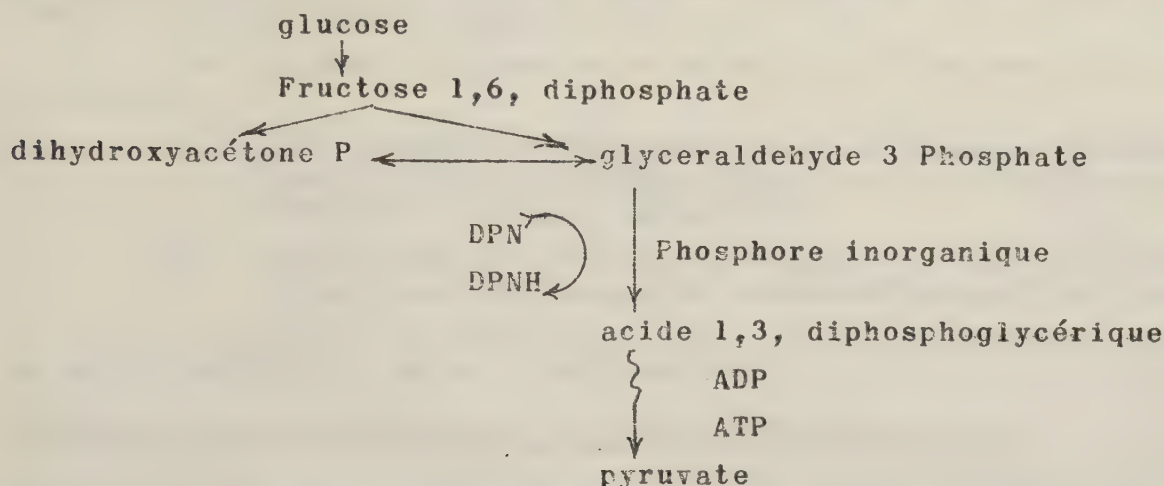
La formation d'une quantité excessive d'acide lactique à partir des hydrates de carbone, en absence de tout déficit d'oxygène semble le trouble métabolique le plus général et le plus distinctif des cellules malignes. De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer le déséquilibre entre la glycolyse et la respiration de ces cellules :

- a) - défaut de concentration ou d'activité des enzymes de glycolyse,
- b) - déficience de la chaîne intramitochondriale de transfert d'électrons,
- c) - incapacité de la mitochondrie à oxyder le pyruvate par l'intermédiaire du cycle de KREBS,
- d) - défaillance du mécanisme physiologique régulateur de l'équilibre entre la glycolyse et la respiration.

Bien que les tissus malins et les tissus normaux possèdent la même quantité de LDH et le même pouvoir à oxyder le pyruvate par le cycle de KREBS, pourquoi les cellules malignes produisent-elles une quantité importante d'acide lactique en métabolisme aérobie ?

Les études sur des fractions cellulaires et sur des cellules intactes ont pu démontrer que les enzymes et les cofacteurs de la glycolyse sont localisés à la portion extra mitochondriale du cytoplasme cellulaire des mammifères. La barrière mitochondriale qui les sépare des réactions oxydatives terminales intra mitochondriales joue un rôle régulateur majeur dans le métabolisme cellulaire.

Au cours de la chaîne glycolytique d'EMBDEN-MEYERHOF, il se produit une seule réaction oxydative : entre le glyceraldéhyde 3 phosphate et l'acide 1-3 diphosphoglycérique :



Le DPN est l'accepteur d'électrons obligatoire de cette oxydation, et le DPNH formé doit être à son tour oxydé par d'autres mécanismes pour que la glycolyse soit possible. La réduction de l'acide pyruvique en acide lactique est l'un de ces mécanismes, qui se trouvent dans le secteur extra mitochondrial ; il existe d'autres systèmes qui, eux, font la navette entre les systèmes extra et intra mitochondriaux.

C'est le déficit de l'un de ces derniers qui pourrait expliquer l'excès de production lactique, par les cellules malignes.

Il est évident qu'à côté du rôle des systèmes de la réoxydation du DPNH, d'autres mécanismes de régulation de glycolyse (activité des enzymes spécifiques tels l'hexokinase ou des liaisons phosphate riches en énergie telles ATP - ADP) interviennent également.

L'accepteur ultime des équivalents réduits provenant de l'oxydation des intermédiaires métaboliques est la molécule d'oxygène. Le transfert terminal de ces équivalents jusqu'à l'oxygène se fait grâce à des déhydrogénases ; parmi celles-ci, les déhydrogénases DPN dépendantes forment la voie la plus directe entre l'hydrogène du cytoplasme et l'oxygène de la mitochondrie.

La membrane mitochondriale intacte est presque imperméable au DPNH cytoplasmique et seule l'altération de cette membrane (par les moyens chimiques, physiques ou mécaniques) permet l'oxydation mitochondriale directe du DPNH exogène. Les mitochondries des cellules cardiaques semblent se comporter différemment et être capables d'oxyder le DPNH exogène, mais leur pouvoir d'oxydation augmente quand on altère la membrane mitochondriale.

Il paraît ainsi nécessaire qu'il existe des chaînes de transporteurs pour faire franchir le DPNH par la barrière de la membrane mitochondriale et de conduire les équivalents réducteurs jusqu'à la molécule d'oxygène.

Ces systèmes transporteurs doivent posséder deux caractéristiques :

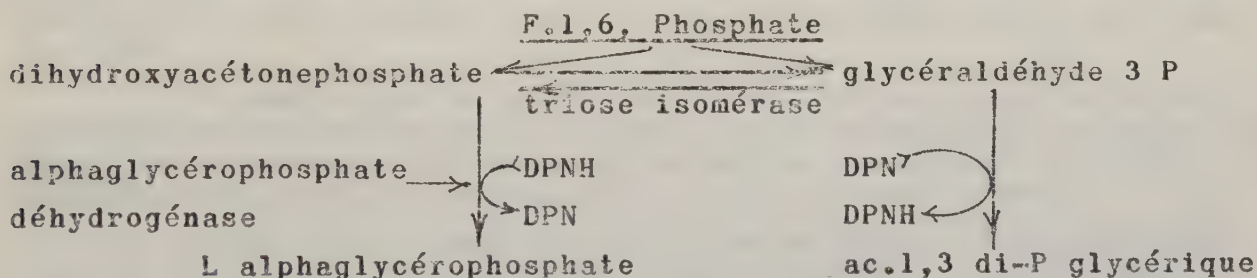
- a) - leur accepteur d'hydrogène doit se former continuellement avant ou en même temps que la formation de DPNH au cours de la glycolyse,
- b) - leurs substrats oxydés et réduits ne doivent pas être métabolisés en quantités appréciables par les tissus.

Deux de ces systèmes sont bien connus, ce sont les cycles du glycérophosphate et de l'acétoacétate.

CYCLE DU GLYCEROPHOSPHATE - DIHYDROXIACETONEPHOSPHATE :

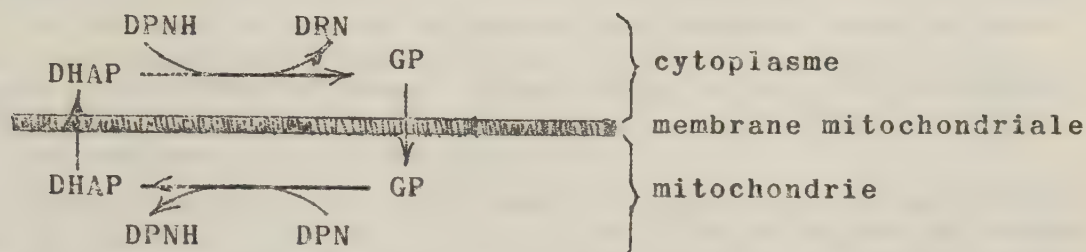
Le dihydroxyacétonephosphate et le glycéraldéhyde 3 phosphate sont formés au cours de la glycolyse en quantités équimolaires par l'action de l'aldolase sur le fructose 1,6, diphosphate. Une triose phosphate isomérase très active établit un équilibre entre eux en faveur du dihydroxyacétonephosphate avec un rapport de DHAP/GA3P = 20/1.

Le dihydroxyacétonephosphate (DHAP) accepte les électrons du DPNH en présence de l'alpha glycérophosphate déhydrogénase soluble du cytoplasme cellulaire et il se transforme en alpha glycérophosphate (GP). Ainsi le DPNH formé pendant l'oxydation du glyceraldéhyde 3 phosphate régénère sous forme de DPN.



L'alphaglycérophosphate est le substrat pour un enzyme intramitochondrial qui l'oxyde par l'intermédiaire de la chaîne phosphorylante du transfert d'électrons. Tandis que l'alphaglycérophosphate déhydrogénase extra-mitochondrial (enzyme à DPN) favorise par un rapport de 10/1 la réduction du DHAP, la glycérophosphate déhydrogénase intra mitochondriale (enzyme à flavine) favorise surtout l'oxydation du glycérophosphate.

La réduction du DHAP et l'oxydation du GP forment un cycle transportant les équivalents réducteurs depuis le DPNH extra mitochondrial jusqu'au système intra-mitochondrial du transfert d'électrons.



Le cycle de glycérphosphate est particulièrement actif dans les muscles de certains insectes et dans le foie du rat hyperthyroïdien.

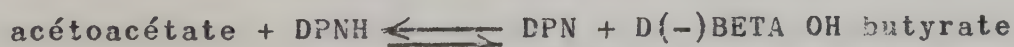
Chez les mammifères, son équipement enzymatique a pu être mis en évidence dans la plupart des tissus (foie, cerveau, etc...). L'accumulation de glycérphosphate parallèlement à l'acide lactique au cours de l'anaérobiose est la conséquence de l'interruption du cycle secondaire au défaut d'oxygène mitochondrial. Mais, le fonctionnement du cycle peut aussi se réduire ou s'interrompre si l'activité de l'enzyme correspondant (glycérphosphate déhydrogénase) diminue ou s'arrête. C'est le cas dans une grande variété de cellules tumorales des rongeurs ou de certaines cellules tumorales de l'homme. En effet, le rapport d'activité de la LDH à celle de la GPDH de la cellule normale est pour la plupart des espèces animales : $LDH/GPDH = 0,5/1$; alors que les cellules tumorales montrent un rapport de $LDH/GPDH = n \times 100/1$, soit une activité de la LDH plusieurs centaines de fois supérieure à celle de la GPDH.

Il semble que la baisse ou la disparition de l'activité enzymatique qui porte sur la GPDH extra-mitochondriale ne soit pas due à la présence de facteurs d'inhibition ; en effet la GPDH intra-mitochondriale présente, elle, une activité normale.

Ce déficit enzymatique entraîne un défaut du fonctionnement de la chaîne par baisse du glycérphosphate ; chez l'homme on trouve cette modification de rapport $LDH/GPDH$ dans les cellules de la moelle osseuse et de la rate de malades atteints de leucémie myélo ou lymphoblastiques.

CYCLE DU BETA, HYDROXY, BUTYRATE-ACETOACETATE :

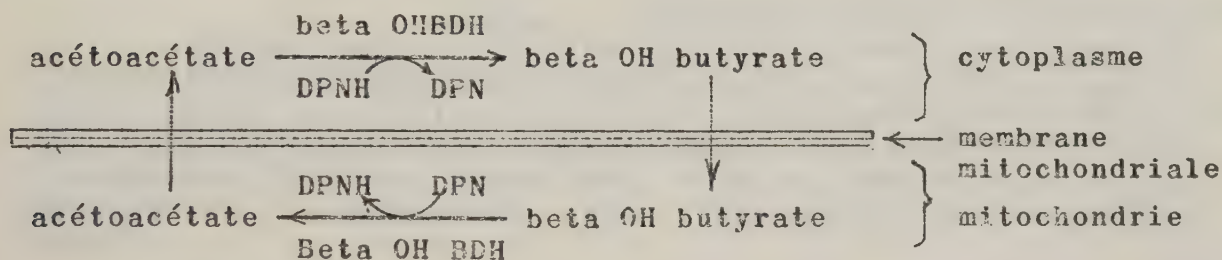
Expérimentalement, une quantité catalytique d'acétoacétate augmente de 5 à 6 fois l'oxydation du DPNH par les mitochondries fraîches isolées du foie du rat. L'acide acétoacétique se forme à partir de l'acide bêta-hydroxy-butyrique selon la réaction :



L'acide Beta OH butyrique se forme par le mécanisme fondamental de la Beta oxydation des acides gras saturés (KNOOP). L'équilibre entre le Beta hydroxy butyrate et l'acétoacétate est régi par une déhydrogénase DPN dépendante : la D (-) Beta OH butyrate déhydrogénase. Celle-ci est étroitement liée à la mitochondrie et l'on n'a pu mettre en évidence une fraction soluble dans le liquide cytoplasmique. Aussi, pense-t-on, qu'il existe deux variétés de cette déhydrogénase, toutes deux liées à la mitochondrie, mais dont l'une agirait à l'intérieur et l'autre à l'extérieur de la membrane mitochondriale.

Le Beta OH butyrate cytoplasmique pénètre la mitochondrie où il est à nouveau oxydé en acétoacétate ; cette oxydation intramitochondriale étant couplée avec l'oxydoréduction phosphorylante ; le rapport d'utilisation de phosphate à la consommation d'oxygène serait de 1,5/1 à 2,4/1.

Le schéma suivant montre le fonctionnement du cycle dont l'interruption peut se produire, soit par le déficit en oxygène, (anaérobie), soit par la baisse d'activité enzymatique intra- ou extra mitochondriale en aérobie.

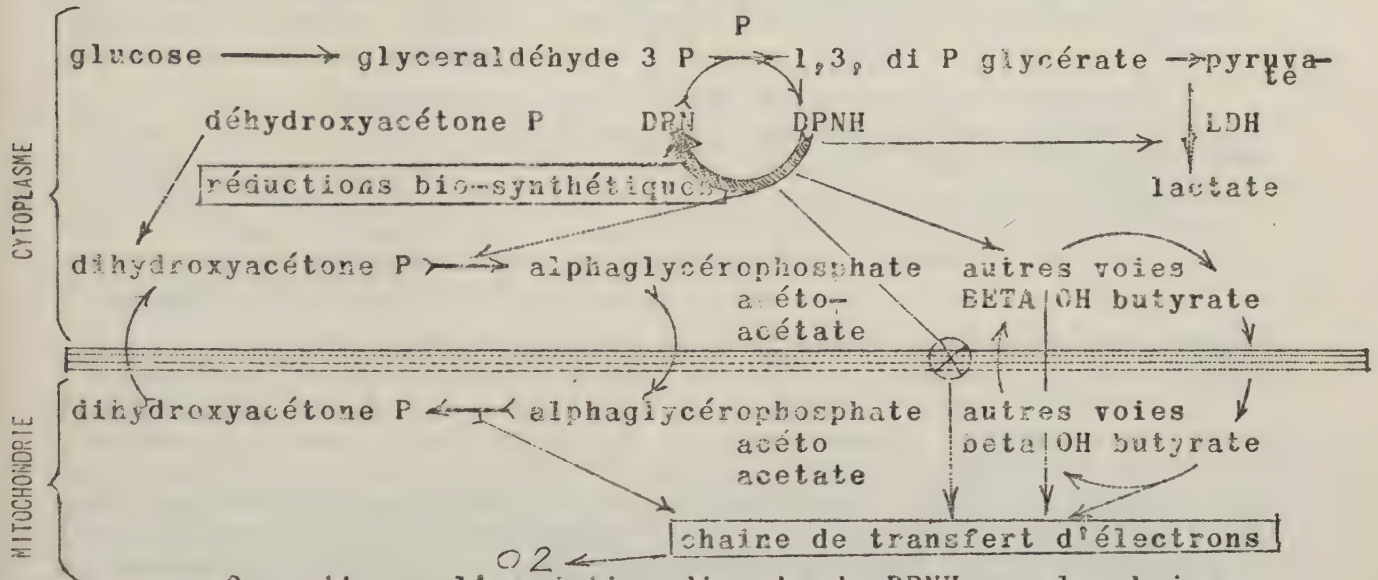


AUTRES VOIES DE TRANSPORT D'HYDROGENE :

DELBRUCK a souligné l'importance des systèmes enzymatiques catalyseurs de mêmes substrats des deux côtés de la membrane mitochondriale. Parmi ces enzymes qu'il propose de grouper sous le terme "enzymes type III", les déhydrogénases malique et fumarique jouent un rôle important dans certaines espèces animales ; elles ne sont pas disponibles, chez l'homme, pour les substrats extra mitochondriaux tant que la membrane mitochondriale reste physiologiquement intacte.

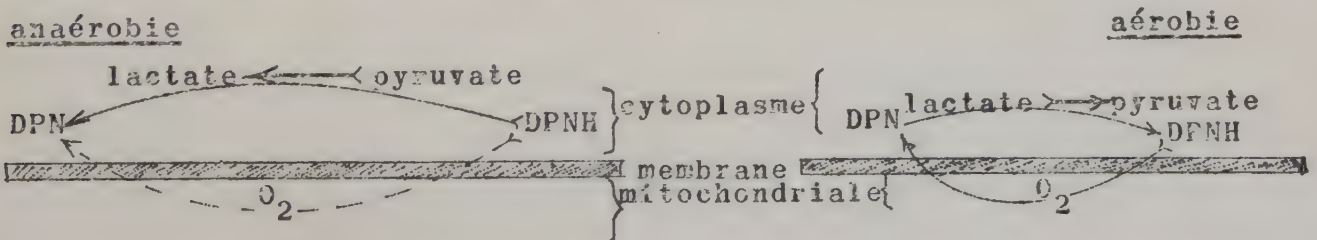
D'autres transporteurs possibles sont les trans-déhydrogénases entre les systèmes $DPNH \rightleftharpoons TPN$ d'une part (Fig. 12) et entre le DPNH intra et extra mitochondrial d'autre part. Le rôle et la nature de ces dernières restent à préciser.

Le schéma suivant souligne la compartimentalisation intracellulaire de différentes phases du métabolisme des hydrates de carbone et le mécanisme fondamental de régulation de la production lactique en aérobie par les systèmes du transport d'hydrogène(9).



On voit que l'oxydation directe du DPNH par la chaîne d'oxydoréduction intra-mitochondriale est impossible (ligne centrale barrée) et qu'elle se fait par l'intermédiaire d'autres systèmes dont l'importance de chacun varie avec leur spécificités tissulaires. Un tissu donné peut avoir une chaîne ou plusieurs, et dans ce cas, il se peut que seule l'une d'elle soit vraiment active.

Dans le secteur extra-mitochondrial, l'oxydation du DPNH se fait principalement, mais non exclusivement, par : le pyruvate, le dihydroxyacétonephosphate et l'acétoacétate. Au cas où les deux dernières voies sont bloquées (par déficit enzymatique dans les tumeurs par exemple) la réduction du pyruvate en lactate devient une nécessité métabolique en aérobie pour produire des DPN afin que la glycolyse soit possible. En métabolisme anaérobie, les transporteurs fonctionnent, mais le receveur intra-mitochondrial c'est-à-dire la molécule d'oxygène, fait défaut ; le DPNH est oxydé par le pyruvate dans le secteur extra-mitochondrial d'où la formation d'un excès lactique. Quand l'anaérobie disparaît, le système intra-mitochondrial devient à nouveau capable de régénérer le DPN à partir du DPNH que lui apporte les systèmes transporteurs ; la nécessité physiologique de la production lactique disparaît et l'acide lactique peut se réoxyder en acide pyruvique :



Le système pyruvate - lactate n'est cependant pas le seul à oxyder le DPNH cytoplasmique en anaérobie, un certain nombre de réactions lipidiques, protidiques et de biosynthèses des nucléotides nécessitent, elles aussi, des équivalents réducteurs et peuvent par conséquent oxyder le DPNH cytoplasmique. L'exemple des cellules malignes résume l'ensemble des données sur les cycles transporteurs d'hydrogène.

Dans ces cellules, en raison du défaut du transport, l'équilibre réduction-oxydation, est en faveur des équivalents réducteurs. La formation d'acides lactiques, les réactions à TPN utilisant des équivalents réducteurs, une transdéhydrogénation DPN — TPN, et enfin une transdéhydrogénation couplée avec les stéroïdes, constituent les mécanismes qui tendent à rétablir l'équilibre red/ox de la cellule.

La production de chaque mole d'acide lactique soustrait à l'oxydation finale un mole d'une unité de 3 carbones, équivalent énergétique de 15 moles liaisons phosphates riches en énergie. L'acide lactique n'est en effet ni directement oxydable par la mitochondrie, ni carboxylé, ni intégré dans le métabolisme lipidique. La seule possibilité offerte aux trois atomes de carbone de l'acide lactique pour regagner la voie métabolique principale est sa réoxydation en acide pyruvique. Mais, quand on introduit du pyruvate marqué dans le milieu de culture des cellules malignes, celles-ci, malgré leur haute teneur en lactate, réduisent quand même le pyruvate exogène. Cette nécessité métabolique de la production lactique pour certaines tumeurs a été la base théorique des essais d'inhibition de la LDH en thérapeutique anti-tumorale.

ACIDE LACTIQUE ET HYPOCAPNIE :

On sait depuis longtemps que chez l'animal ou dans une préparation coeur-poumon, une alcalose provoquée rapidement, soit par l'hyper-ventilation, soit par l'administration de bicarbonate, ou un autre tampon-base, entraîne une hyper-lactatémie. On a pu observer ce fait chez l'homme au cours des hyper-ventilations passives à l'état de veille, ou pendant l'anesthésie ; et au cours des alcaloses métaboliques.

La concentration de l'acide pyruvique sanguin augmente également chez les animaux ou chez l'homme en alcalose respiratoire, ou chez les animaux en alcalose métabolique provoquée.

En 1957, HUCKABEE étudie ces phénomènes chez l'homme par l'hyper-ventilation volontaire. En l'absence de tout déficit en consommation d'oxygène, et par conséquent en l'absence de toute dette d'oxygène, il note une augmentation de lactatémie. La pyruvicémie suit la lactacidémie, et de ce fait, le rapport L/P reste constant ; il n'y a pas de formation d'excès lactique.

HUCKABEE, dans une expérience privilégiée chez l'homme, a pu s'assurer que la saturation oxygénée du sang de l'artère pulmonaire et le débit cardiaque restaient à un taux normal ; cependant la concentration lactique augmentait (en l'absence de tout déficit en oxygène). Le même auteur ayant soumis les chiens à une hyper-ventilation passive grâce à un appareil de ventilation, a éliminé l'incidence du travail des muscles respiratoires, il a constaté une hyper-lactacidémie ; par ailleurs, dans des circonstances identiques, ayant remplacé l'air inspiré par un mélange gazeux à 5 % de CO₂, il n'a pas observé une augmentation de la concentration lactique.

Au termes de ses expériences, HUCKABEE pense que l'augmentation du pH sanguin motivé par la baisse de PCO₂ (alcalose gazeuse) est la cause de l'hyper-lactacidémie, le pH alcalin étant connu comme stimulateur de glycolyse anaérobie. (64)

Il a été en effet démontré longtemps avant, grâce aux travaux de plusieurs auteurs, dont DOMONKOS (sur le cerveau) et HUSZAK (sur le muscle), que le taux de la glycolyse anaérobie de tous les tissus augmente avec le pH alcalin tandis que le taux de la consommation d'oxygène et de l'utilisation de lactate et de pyruvate, reste inchangé. En somme, l'hyper-pyruvicémie et l'hyper-lactacidémie constitueraient un mécanisme rapide de compensation de l'alcalose gazeuse (compensation rénale plus lente).

En 1962, EICHENHOLZ, au cours d'une série d'expériences sur les chiens a noté les faits suivants : (34 bis)

- 1) - chez les chiens anesthésiés, l'hyper-ventilation mécanique pendant une période de 5 à 7 heures, avec une PCO₂ autour de 10 mm Hg, provoque une hyper-lactacidémie jusqu'à 17 meq/L. Mais, tandis que l'alcalose gazeuse ainsi provoquée se compense au bout de 4 heures, et que par conséquent le pH chute au-dessous de 7,4 la lactacidémie reste élevée malgré cette chute,
- 2) - en maintenant le pH sanguin à un taux constant, par perfusion d'une solution d'acide chloridrique, la lactacidémie augmente tout de même parallèlement à la baisse de PCO₂ sanguine,
- 3) - Si, au contraire, la PCO₂ sanguine est maintenue constante, par l'administration à l'animal hyper-ventilé, non pas d'air, mais d'un mélange gazeux, à 5 % de CO₂, la lactacidémie ne varie pas. Si au cours de cette expérience on augmente le pH sanguin grâce à une solution bicarbonatée, la concentration lactique ne subit pas de modification,
- 4) - si l'on remplace l'air par un mélange gazeux de CO₂ à 5 % chez un animal en cours d'hyper-ventilation et dont la concentration lactique est déjà élevée, on constate une diminution de lactate sanguin tandis que les bicarbonates plasmatiques augmentent.

Ces expériences tendaient à démontrer que l'hyper-lactacidémie de l'alcalose gazeuse est la conséquence de la baisse de PCO₂ sanguine et non pas celle de l'élévation de pH plasmatique. Mais, les variations du pH ne sont qu'un reflet des concentrations intracellulaires en ions H⁺ ; et l'on sait que les variations du taux des bicarbonates plasmatiques se transmettent lentement au compartiment intra-cellulaire, tandis que l'équilibre entre la PCO₂ plasmatique et la PCO₂ intra-cellulaire est instantané.

EICHENHOLZ pense que l'hyper-lactacidémie de l'hyper-ventilation serait en fait due à l'augmentation du pH intra-cellulaire

conséquence de la baisse rapide de la PCO_2 cellulaire. Un fait remarquable dans les expériences de cet auteur, c'est l'hyper-lactacidémie progressive aboutissant après quelques heures à une véritable acidose lactique avec effondrement du pH plasmatique.

D'autres expérimentateurs (GEIBISCH et Coll., PLUM et Coll., ELDRIDGE et Coll.) n'ont pas pu obtenir de tels résultats et, dans leurs expériences, l'hyper-lactacidémie de l'alcalose gazeuse n'a pas aboutie à l'acidose lactique. Des facteurs tels que l'anesthésie profonde, l'hypotension, l'hyperthermie, auraient pu jouer un rôle dans la genèse de l'acidose lactique des expériences de EICHENHOLZ sur les chiens.

ELDRIDGE, a dans un travail récent étudié les variations de la lactacidémie et de la pyruvicémie en fonction de l'alcalose gazeuse et de l'hypocapnie chez les chiens et chez l'homme (35).

La lactacidémie et la pyruvicémie augmentent chez tous les sujets proportionnellement à la baisse de la PCO_2 et à l'élévation du pH. Mais l'élévation de la lactacidémie est comparativement supérieure à celle de la pyruvicémie d'où formation d'un excès lactique. Le taux maximum de l'élévation est atteint au bout de 2 heures ; ce taux présente ensuite un plateau de 45 à 75 mn, puis, la lactacidémie et la pyruvicémie baissent sans qu'il y ait une véritable acidose (sans chute du pH plasmatique). ELDRIDGE conclue que l'hyper-lactacidémie de l'alcalose gazeuse n'est pas considérable chez l'homme et qu'en tout cas elle n'aboutit pas à une acidose lactique.

La formation d'un excès lactique au cours de l'hyper-ventilation a été constatée par des auteurs autres qu'ELDRIDGE. Celui-ci en comparant ses expériences avec une quinzaine d'autres pratiquées chez les animaux et chez l'homme, constate que les variations de lactacidémie et de pyruvicémie sont sensiblement les mêmes en fonction de la baisse de PCO_2 ou de l'élévation de pH au cours des différentes expérimentations. Par contre, dans les expériences où l'élévation lactique est supérieure au taux généralement observé en fonction de la baisse de PCO_2 , d'autres facteurs semblent intervenir ; parmi ceux-ci, le travail des muscles respiratoires est

généralement exclus au cours des hyper-ventilations passives. Par contre, une diminution du débit cardiaque ou une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, peuvent entraîner une hypoxie relative qui expliquerait d'une part, la disparité des résultats obtenus selon les expériences et d'autre part, la production d'un excès lactique au cours de certaines d'entre elles.

N. TAKANO, compare les concentrations lactiques du sang au cours de l'hypoxie et de l'hypocapnie, chez les chiens anesthésiés. Au cours d'une hypoxie associée à l'hypocapnie secondaire (par hyper-ventilation due à l'hypoxie), l'hyper-lactacidémie devient importante à partir d'une PaO_2 inférieure à 50 mmHg. Lorsque l'on empêche cette hypocapnie par l'adjonction de CO_2 à 5 % à l'air inspiré (hypoxie normo capnique), l'hyper-lactacidémie n'apparaît que pour une PaO_2 de 35 mmHg, L'hypocapnie au cours d'une hypoxie semble entraîner une hyper-lactacidémie trois fois supérieure à celle que l'on peut constater au cours du même degré d'hypoxie, mais sans hypocapnie. (114)

FRANKEL et Coll., ont étudié les relations entre l'hyperthermie, l'hypoxie et l'hypocapnie ; chez les chats soumis à l'anesthésie en respiration libre ou assistée. L'hyperthermie (pour une température rectale jusqu'à 42°C) est suivie d'une hyper-ventilation avec baisse de la PcO_2 sanguine et d'une augmentation parallèle des concentrations lactiques et pyruviques. Lorsque la température rectale dépasse 45°C, la montée de la lactacidémie est plus grande par rapport à celle de la pyruvicémie, d'où une augmentation du rapport L/P.

Ces auteurs concluent que l'hyperthermie majeure est la cause de l'hypoxie et, consécutivement, de la production d'excès lactique (43).

PLUM et Coll., ont étudié les concentrations lactique et pyruvique du sang artériel, du sang du sinus veineux longitudinal supérieur (SLS) ainsi que celles du LCR chez les chiens hyper-ventilés (95).

Le pH, la P_{CO_2} , les bicarbonates, ont été également mesurés avant l'expérience et pendant celle-ci, toutes les deux heures. La teneur lactique du cerveau a été mesurée avant le début et après la fin des expériences. La P_{aCO_2} a varié entre 7 et 23 mmHg, cette hypocapnie a été associée chez certains chiens à une hypoxie (P_{aO_2} de 45 à 65 mmHg) ; grâce à un mélange gazeux pauvre en oxygène.

Les constatations de ces auteurs ont été les suivantes :

- a) - l'hyper-lactacidémie obtenue est moins importante que dans les expériences de EICHENHOLZ, et elle diminue à partir de la troisième heure, n'aboutissant jamais à l'acidose lactique (pas de chute du pH plasmatique),
- b) - les concentrations lactiques du tissu cérébral suivent étroitement celles du LCR, mais elles varient différemment de la lactacidémie. En effet, les concentrations lactiques du sang artériel et du SLS, montrent un pic plus précoce et moins important comparé aux concentrations cérébrales et à celles du LCR. Ce fait semble confirmer les expériences antérieures qui ont montré que l'échange du lactate se fait lentement entre le sang et le cerveau,
- c) - l'augmentation du lactate cérébral et l'hyper-lactacidémie sont directement proportionnelles à la sévérité de l'hypocapnie. Au cours de l'hyper-ventilation sévère, le calcul du pyruvate du LCR montre que 14 à 69 % du lactate formé constituent un excès lactique (comme au cours des expériences associant une hypoxie à l'hypocapnie). La vaso constriction cérébrale due à l'hypocapnie pourrait expliquer en partie cet excès lactique (hypoxie surajoutée),
- d) - tandis que le pH sanguin s'élève et reste en plateau, le pH du LCR diminue rapidement après une élévation ; cette baisse ayant un rôle stimulateur sur les centres respiratoires.

BERRY et Coll., ont étudié chez les chiens l'hyper-lactacidémie provoquée par trois moyens : l'hyper-ventilation, le choc, et l'injection de bicarbonate ; des échantillons sanguins sont prélevés dans l'aorte, les veines sushépatiques et la veine cave inférieure (6).

- A) - Au cours de l'hyper-ventilation provoquée :
- a) - la concentration lactique augmente plus dans les veines sus-hépatiques que dans l'aorte, la concentration aortique étant elle-même supérieure à celle de la veine cave inférieure. Cette production lactique semble d'origine hépatique comme en témoigne l'augmentation de la concentration en glucose des veines sus-hépatiques et les taux identiques de lactate du sang aortique et du sang portal,
 - b) - le débit sanguin hépatique, et la saturation du sang veineux sus-hépatique en oxygène baissent, tandis que le pH du sang hépatique varie peu ; le rapport L/P augmente, témoignant d'une ischémie relative splanchnique. Ce fait semble en accord avec des expériences antérieures ayant souligné le rôle de l'hypocapnie dans la diminution du débit de perfusion hépatique.
- B) - Un choc provoqué, pharmacologique ou hémorragique entraîne également une hyper-lactacidémie d'origine splanchnique.
- C) - Par contre la perfusion des bicarbonates provoque une hyper-lactacidémie dont le taux est comparable dans le sang aortique, le sang des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure.
- D) - Ces mêmes auteurs ayant soumis le foie isolé du rat à une perfusion de bicarbonate et à l'ischémie, constatent que dans les deux cas, la production lactique augmente, mais seule en cas d'ischémie, cette augmentation s'accompagne de celle du glucose et d'une utilisation accrue de l'acide pyruvique.

Ces constatations semblent indiquer que :

- a) - l'hypocapnie agit plus en diminuant le débit sanguin splanchnique que par une action cellulaire directe,
- b) - le pH semble surtout stimuler la glycolyse erythrocytaire et musculaire ; en tout cas il ne constitue pas le facteur essentiel de la production hépatique de l'acide lactique sous l'hypocapnie.

LABORIT et Coll., ont entrepris l'étude de l'hyper-lactacidémie provoquée par l'hyper-ventilation en se basant sur le fait théorique suivant : l'abaissement de la PCO_2 au-dessous d'un certain seuil devrait inhiber les carboxylations, dont celle exigée par le passage du pyruvique au malique et à l'oxalo-acétique. Cette carboxylation est nécessaire chez les animaux pour l'entretien du cycle carboxylique de KREBS, en régénérant les acides dicarboxyliques et la néoglucogenèse à partir du lactique qui doit passer par le détour de l'oxalo-acétate et du phospho-énol-pyruvate. Leur expérimentation a tenté de provoquer une hyper-lactacidémie par hyper-ventilation et a étudié les modifications apportées par une hyper-capnie compensatrice. Ces expériences ont été pratiquées chez les chiens. (73)

a) - l'hyper-ventilation provoque une hyper-lactacidémie modérée chez certains animaux et importante chez d'autres, pour les mêmes pressions artérielle et veineuse de CO_2 . L'hyper-lactacidémie majeure a été observée chez les animaux qui ont présenté une acidose métabolique avec chute du pH. Ce fait est interprété par les auteurs comme étant dû à la formation de CO_2 à partir des bicarbonates, grâce à la carbo-anhydrase dans les cellules où la PCO_2 est très abaissée. Cette formation permettrait l'entretien des carboxylations du cycle de KREBS, et par conséquent, l'utilisation du pyruvique. La réserve de bicarbonates une fois épuisée, le pH s'effondre et la lactacidémie s'élève. Un cercle vicieux d'inhibition respiratoire tissulaire prend naissance et l'animal peut mourir à l'arrêt de la ventilation artificielle sans avoir repris sa ventilation spontanée.

b) - Ces auteurs tentent, en partant de cette idée, de relever la PCO_2 par l'administration d'un mélange gazeux à 5 % de CO_2 , tout en poursuivant l'hyper-ventilation. Dans ce cas, après une chute légère et passagère de la lactacidémie, celle-ci s'élève à nouveau, ce qui paraît en rapport avec l'acidose gazeuse et la chute du pH.

Cette acidose, comme l'ont souligné de nombreux auteurs, agirait par la libération des catécholamines, lesquelles sont un facteur hyper-lactacidémiant fondamental. Mais, l'injection de chlore promazine pour prévenir la libération des catécholamines ne prévient pas l'hyper-lactacidémie par hyper-ventilation (sans administration de CO_2).

Par contre, on empêche l'hyper-lactacidémie chez les animaux hyper-ventilés par un mélange gazeux de CO_2 (PCO_2 élevée dans le sang permettant théoriquement une carboxylation correcte du cycle de KREBS) associé à l'injection de la chlore promazine (qui prévient l'action hyper-lactacidémiante des catécholamines libérées par l'acidose gazeuse). De même, l'hyper-lactacidémie semble moins importante chez les animaux hyper-ventilés soumis à un traitement par l'acétazolamide, celui-ci bloquant l'activité de la carboanhydrase qui transforme le CO_2 intra-cellulaire en CO_2H_2 moins utilisable pour les carboxylations du cycle de KREBS.

Nous avons brièvement décrit les expériences de ces différents auteurs afin de souligner la disparité des résultats, selon les travaux, et surtout l'existence certaine de plusieurs mécanismes expliquant l'hyper-lactacidémie par l'hyper-ventilation. Il semble qu'il ne soit pas possible d'affirmer avec certitude que tel mécanisme constitue la cause unique ou prédominante dans la genèse de l'hyper-lactacidémie. Autrement dit, l'hypocapnie s'accompagne d'un cortège de facteurs ayant chacun un rôle dont l'importance est difficilement appréciable. Reprenant le schéma de l'équilibre pyruvique-lactique en dérivation sur la voie métabolique principale, on peut diviser ces facteurs en trois groupes :

a) - l'hypoxie (soit en rapport avec le travail musculaire, l'hyper-thermie ou le choc latent, soit par la diminution du débit de perfusion des organes tels le foie, le cerveau,) génératrice d'un excès lactique.

- b) - la baisse de PCO_2 cellulaire, entraînant un défaut de la carboxylation du cycle de KREBS, et par conséquent une accumulation du pyruvique,
- c) - l'augmentation de la glycolyse, sous l'effet stimulateur direct de l'élévation du pH.

Ces différents mécanismes fondamentaux s'associent vraisemblablement à des degrés variables au cours d'une hypocapnie provoquée par une hyper-ventilation.

EFFETS DU pH SUR LA LACTACIDEMIE :

Depuis les expériences de MACLEOD et HOOVER, en 1917, qui montrèrent pour la première fois chez l'homme l'augmentation des concentrations sanguines et urinaires de l'acide lactique après une perfusion intra-veineuse de bicarbonate, de nombreux auteurs ont étudié les effets de l'alcalose gazeuse (hyper-ventilation) ou métabolique (injection d'une substance alcalinisante) sur la lactacidémie.

HUCKABEE (64) montra que la lactacidémie et la pyruvicémie augmentent sous l'effet d'une alcalose gazeuse ou métabolique chez l'homme, mais que le rapport L/P ne varie pas ; ce qui élimine l'hypoxie comme étant la cause probable de cette hyper-lactacidémie.

Comme pour les autres facteurs de l'hyper-lactacidémie, l'effet du pH peut être étudié de deux façons : soit in vitro (la réaction cellulaire), soit invivo (la réaction de l'organisme entier).

GEVERS et Coll (45) ont étudié les effets de solutions tamponnées bicarbonates, sur la glycolyse cellulaire, par l'incubation des tranches de tissus en milieu aérobique riche en glucose : la production de l'acide lactique augmente avec l'élévation du pH. Mais la production lactique varie selon les tissus étudiés sous les mêmes conditions. Pour le même pH alcalin, le tissu musculaire fabrique plus d'acide lactique que le tissu hépatique, que les hématies lavées, ou le tissu rénal. Le taux le plus bas de la production lactique appartient au tissu adipeux. La substitution du glucose du milieu d'incubation par le fructose, l'adjonction du Ca ou Mg au milieu d'incubation, la surrénalectomie préalable de l'animal, le remplacement du bicarbonate par un autre tampon base tel que le THAM, sont autant de facteurs ne modifiant pas de façon appréciable le taux de la production lactique. Celle ci varie uniquement en fonction de l'élévation de pH et les deux mécanismes théoriques possibles semblent les suivants :

a) - action inhibitrice du pH alcalin sur le cycle de KREBS, l'accumulation du pyruvique et sa conversion selon la loi d'action de masse, en l'acide lactique.

b) - stimulation de la glycolyse par le pH produisant une grande quantité d'acide pyruvique dont une partie est oxydée par le cycle tri-carboxylique au fonctionnement normal, l'autre partie étant réduite en acide lactique.

La première hypothèse est à exclure parce que :

- le taux de la consommation d'oxygène par les tissus en culture ne diminue pas quand le pH augmente,
- les inhibiteurs du cycle de KREBS (arséniate et malonate) ou l'anaérobie, ne bloquent pas l'effet stimulateur du pH sur la production lactique.

Par contre, c'est la deuxième hypothèse qui semble se vérifier. En effet, le blocage de la glycolyse anaérobie (iodoacétate, fluoride, défaut de glucose) empêche l'action du pH.

L'activation de la glycolyse par le pH alcalin a deux conséquences :

- a) - augmentation de l'acide pyruvique,
- b) - augmentation du DPNH (formé par l'oxydation de P3 glycéroaldéhyde en 1,3, di-P. glycéraldéhyde).

Lorsque dans le système :



le pyruvate et le DPNH affluent, la réaction se fait dans le sens de la formation de lactate, d'où l'hyper-lactacidémie de l'alcalose.

L'effet du pH sur la glycolyse hépatique et rénale est inhibé par la présence de l'ortho-phosphate en quantité physiologique, par un mécanisme inconnu ; mais cette inhibition n'existe qu'in vivo, l'hyper-lactacidémie de l'alcalose serait d'origine musculaire et non pas d'origine hépatique.

R.B. TOBIN, a étudié in vivo chez le chat, les influences d'ions d'hydrogène sur la lactacidémie et la pyruvicémie au cours d'acidose et d'alcalose induites par différents procédés (118)

Le tableau suivant résume les constatations de cet auteur ; celles-ci tiennent compte de résultats obtenu chez plusieurs animaux pour le même procédé :

	: Lactate :	: Pyruvate :	: L/P :	: Varia- : tion du : pH :	: Nombre : d'animaux :
CIH	: ↗ :	: ↘ :	: ↗ :	: - 0,42 : :	: 13 :
Ac. Acétique	: ↘ :	: ↗ :	: ↗ :	: - 0,31 : :	: 13 :
Ac. Malique	: ↘ :	: ↗ :	: ↘ :	: - 0,37 : :	: 5 :
THAM	: ↗ :	: ↗ :	: ↗ :	: + 0,09 : :	: 5 :
Bicarbonate	: ↗ :	: ↗ :	: ↗ :	: + 0,23 : :	: 13 :

On voit que l'acidose métabolique agit différemment sur le pyruvique et le lactique selon que la substance employée est le CIH ou l'acide acétique ; mais tous les deux augmentent le rapport L/P, tandis que l'acide malique l'abaisse. Ce fait est contre la théorie selon laquelle la production lactique se ferait dans un but tampon contre le bicarbonate au cours d'une alcalose métabolique.

L'alcalose métabolique par le bicarbonate ou par le THAM provoque non seulement une hyper-lactacidémie, mais aussi une élévation du rapport L/P. Le mécanisme de l'hyper-lactacidémie in vivo, paraît donc complexe. Plusieurs facteurs semblent intervenir que l'auteur cite sans conclure à l'importance plus grande de l'un d'entre eux. Ces facteurs sont :

- 1) - perméabilité variable de la membrane cellulaire vis-à-vis des différents tampons et, éventuellement, le rôle métabolique propre des substances utilisées (tel l'acide malique)
- 2) - possibilité d'une hypoxie surajoutée soit par le fait de la diminution des débits circulatoires locaux (conséquences hémodynamiques de l'acidose), soit par le fait des modifications de consommation tissulaire en oxygène par les variations de pH,
- 3) - réceptivité d'autres systèmes d'oxydo-réduction cellulaire aux variations de concentration en ions H, le changement de l'état d'équilibre des chaînes de transfert d'électrons modifiant à son tour l'équilibre lactate-pyruvate.

En somme, comme pour l'hypoxie, ou pour l'hypocapnie, le mécanisme d'action du pH paraît complexe in vivo mais l'effet hyper-lactacidémiant du pH alcalin par stimulation de la glycolyse démontrée in vitro, demeure un fait acquis.

ACTION DE L'ADRENALINE sur la lactacidémie et la pyruvicémie.

Les facteurs hormonaux qui modifient la glycolyse soit en la stimulant, soit en l'inhibant, modifient le taux de l'acide pyruvique, et par conséquent celui de l'acide lactique. Le rapport L/P ne subit pas de modification quand on augmente la glycolyse par une charge en glucose, ou un autre sucre convertible en glucose, ou encore par l'injection du glucagon (activation de la phosphorylase hépatique).

Par contre, l'adrénaline se comporte différemment en entraînant, non seulement, un taux plus élevé de la glycolyse et par conséquent de lactate, mais aussi en donnant lieu à la formation d'un excès lactique ; c'est-à-dire, une quantité d'acide lactique supérieure à celle que laisse prévoir l'augmentation pyruvique.

Au cours de l'anesthésie par le cyclopropane, ou le diéthyl-éther, on avait remarqué la production d'une quantité d'excès lactique. Or, ces anesthésiques sont connus comme substances stimulatrices de la sécrétion des catécholamines médullo-surénales. On pourrait penser que l'excès lactique était en rapport avec la libération des catécholamines. La perfusion intra-veineuse de l'adrénaline chez les sujets sains confirme cette hypothèse. Elle entraîne en effet une hyper-pyruvicémie, une hyper-lactacidémie, et un excès lactique pour lequel il n'existe pas d'autre explication apparente possible, (absence d'hypoxie, prélèvements de sang dans une artère ou un gros tronc veineux profond par cathétérisme)

(50)

Or, l'excès lactique implique un rapport DPNE/DPN élevé, donc un facteur d'hypoxie. La tension tissulaire en oxygène est fonction de trois facteurs :

- taux de livraison d'oxygène aux tissus,
- taux de consommation tissulaire d'oxygène,
- coefficient de diffusion tissulaire d'oxygène.

L'adrénaline entraîne une vaso-constriction vasculaire qui diminue l'oxygène tissulaire, un accroissement du débit cardiaque qui tend à compenser l'effet de la vaso-constriction et, enfin, une augmentation de la consommation tissulaire en oxygène qui est responsable d'une hypoxie relative expliquant l'excès lactique.

METABOLISME DE L'ACIDE PYRUVIQUE (10)

Dans la chaîne glycolytique d'EMBDEN MERYERHOF, l'acide phospho 3 glycérique donne naissance à l'acide pyruvique et la réaction globale s'écrit : Ac. P3 glycérique + ADP --- Ac. Pyruvique + ATP

Cette réaction se fait en 3 étapes grâce à 3 enzymes différents : la phosphoglycérémotase très sensible au vieillissement, l'énolase inhibée par le fluorure et la pyruvate kinase qui déphosphorylise le phosphopyruvate en pyruvate avec la formation concomitante de l'ATP à partir de l'ADP

La glycolyse aboutit ainsi à la formation de l'acide pyruvique qui constitue un aliment possible pour la mitochondrie.

La dégradation complète du glucose comporte 2 séries de réactions la première catalysée par les enzymes solubles du cytoplasme, est possible en aérobiose comme en anaérobiose ; la seconde catalysée par les mitochondries est strictement aérobie. La destinée de l'acide pyruvique sera donc différente en anaérobiose et en aérobiose.

EN ANAEROBIOSE -

Ne pouvant pas être utilisé par la mitochondrie, l'acide pyruvique conduit soit à l'acide lactique grâce à la lactico-déhydrogénase, soit l'acétaldéhyde grâce à une carboxylase qui a pour coenzyme la co-carboxylase que LOHMANN a identifiée à l'ester pyrophosphorique de la thiamine (vit. B1). L'acétaldéhyde se produit en anaérobiose chez la levure qui le réduit au moyen de DPNH₂ et de l'alcool déhydrogénase en alcool + DPN.

Ainsi la formation de l'acide lactique dans un muscle en contraction ou la production de l'alcool dans la levure régénèrent des DPN, c'est-à-dire des potentiels oxydatifs pour que la glycolyse se poursuive.

EN AEROBIOSE -

Le sort de l'acide pyruvique est très différent, il est oxydé par les mitochondries en passant par le cycle tricarboxylique de KREBS :

1°) - DECARBOXYLATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE et formation de l'acétyl coenzyme A (ACOA)- Cette décarboxylation oxydative se fait en plusieurs étapes :

a) - première étape est analogue à celle que subit l'acide pyruvique dans la levure en anaérobiose aboutissant à l'acétaldéhyde :

pyruvate + thiamine pyrophosphate (TPP) $\xrightarrow{Mg^{++}}$ CO₂+TPP+acétaldéhyde

La nécessité de la thiamine pour le métabolisme de l'acide pyruvique résulte de nombreux travaux effectués sur des animaux carencés en vitamine B₁. Les tissus cérébraux et cardiaques sont les premiers touchés : l'acide pyruvique s'accumule, son oxydation par les coupes de tissus carencés est fortement diminuée. L'addition de thiamine in vitro, comme in vivo, rétablit l'utilisation normale de l'acide pyruvique. La nature du mécanisme des lésions de déficience en thiamine reste mystérieuse.

L'acide pyruvique lui-même n'est pas toxique pour les tissus comme le montre son administration en quantités importantes aux animaux de laboratoires. Il y a 30 ans, le méthylglyoxal, métabolite trouvé dans les urines et dans le LCR des animaux carencés en thiamine, fut suspecté d'être le responsable de l'avitaminose B₁. Les recherches ultérieures démentirent ce fait. Récemment, LIANG, put isoler l'acide glyoxylique en quantité appréciable dans les urines des animaux carencés en thiamine, grâce à une méthode chromatographique, alors que le méthylglyoxal fut absent dans les urines. Or, l'acide glyoxylique est très toxique chez les animaux et il inhibe le métabolisme aérobie. D'après LIANG, cet acide se forme par le catabolisme de certains acides aminés (notamment la glycine), un catabolisme anormalement important et dévié sur une voie passant par la formation de l'acide glyoxylique, parce que l'acide pyruvique ne peut être métabolisé en l'absence de thiamine (80).

Cependant, si la formation de l'acide glyoxylique a pu être mis en évidence chez l'homme carencé en vitamine B1, son rôle toxique est par contre mis en doute, et aucune preuve de sa responsabilité dans la genèse des lésions cérébrales ou cardiaques de l'avitaminose B1 n'a pu être apportée.

BUCKLE (13), ayant mis en évidence l'acide glyoxylique chez 10 patients atteints des manifestations cardiaques du déficit en vitamine B1, ne trouve aucune corrélation entre la sévérité des symptômes et la quantité de l'acide glyoxylique présent. Cet auteur n'a pas trouvé cet acide dans le sang de 13 malades souffrant de manifestations cérébrales et neurologiques de l'avitaminose B1. Il pense que l'acide glyoxylique est le témoin de l'anomalie du métabolisme pyruvique et non pas la cause des signes cliniques ou des lésions anatomiques du déficit en thiamine.

- b) - la deuxième étape est une oxydoréduction pendant laquelle l'acétaldéhyde se trouve oxydé en radical acétyl tandis que l'acide lipoïque est réduit de sa forme disulfure en sa forme dithiol

acétaldéhyde + acide lipoïque SS $\longrightarrow$ acide acétyldéhydroliipoïque

L'acide lipoïque a été découvert grâce au fait que certains micro-organismes qui peuvent utiliser l'acétate comme aliment carboné, sont incapables de se développer avec de l'acide pyruvique en l'absence de ce facteur de croissance.

L'acide acétyl-dihydro-lipoïque se combine avec le coenzyme A (HS-COA) formant l'acétyl CoA et libérant l'acide di-hydroliipoïque. Ce dernier est oxydé à son tour par le DPN :

acide dihydro-lipoïque + DPN $\longrightarrow$ acide lipoïque + DPNH2

Ce DPNH2 sera oxydé par la chaîne principale d'oxydation cellulaire, qui permet d'amener les hydrogènes jusqu'à l'oxygène, avec formation d'eau et de récupérer l'énergie d'oxydation sous forme de 3 liaisons riches en énergie d'ATP.

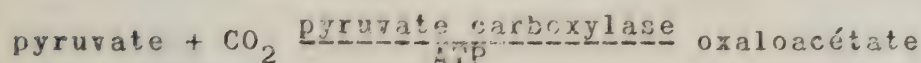
La décarboxylation de l'acide pyruvique aboutit donc à la formation d'une molécule d'acétyl CoA qui est capable ou bien de se condenser avec l'acide oxalo-acétique pour donner de l'acide

citrique ou bien de suivre une autre voie métabolique (vers les acides gras, les stérols).

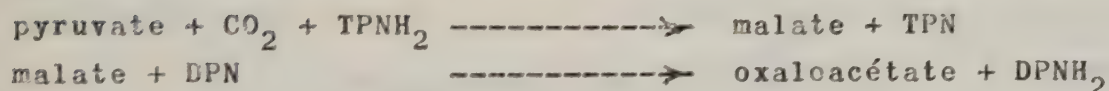
Le métabolisme de l'acide lipoïque a été étudié grâce au soufre radio actif (S 35). Sa rétention hépatique et sanguine est plus forte chez les animaux thiamino-défficients que chez les témoins et sa toxicité plus grande (43). Cependant, B. CLAYTON, a récemment proposé cet acide comme traitement de l'hyper-pyruvicémie sans déficience thiaminique au cours de l'encéphalopathie né-crosante subaigüe, infantile avec hyper-pyruvicémie (18)

2°) - FIXATION DE CO_2 PAR L'ACIDE PYRUVIQUE et formation de l'acide oxaloacétique qui peut se faire par 3 processus :

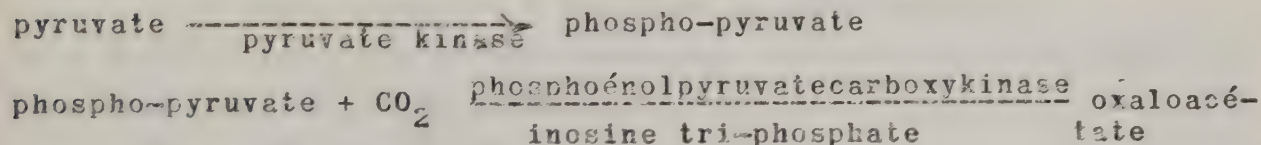
a) - carboxylation par la pyruvate carboxylase,
enzyme à biotine en présence de l'ATP,



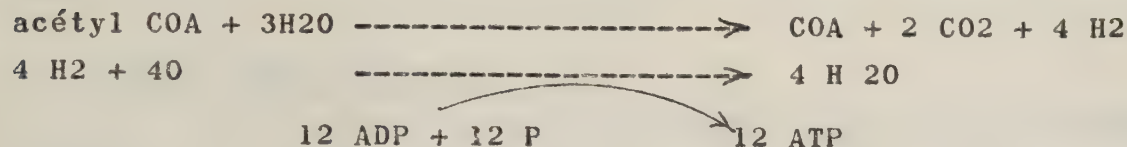
b) - carboxylation par la carboxylase malique se faisant en deux étapes :



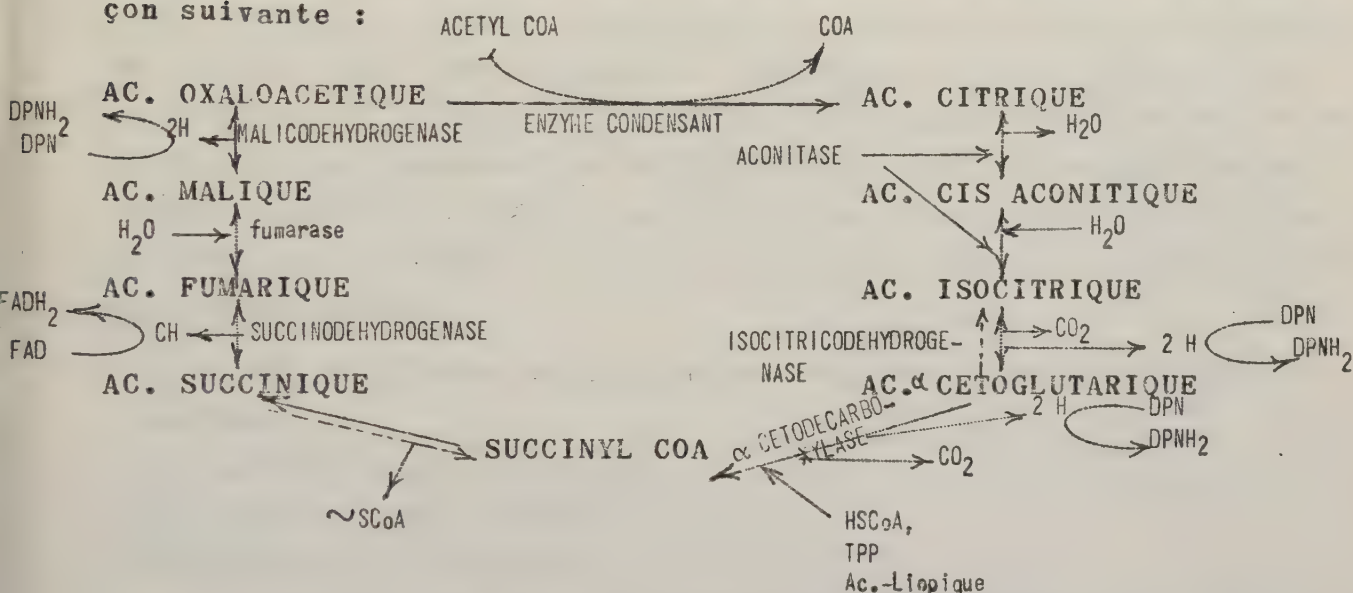
c) - carboxylation de l'acide phospho-pyruvique par la phosphoénol-pyruvate carboxykinase :



Ces trois réactions anaérobiques de l'acide pyruvique sont quantitativement minimes en regard de la voie principale de la dégradation de cet acide (formation de l'Acétyl COA aboutissant au citrate), elles apportent cependant une contribution capitale en fournissant de l'acide oxalo-acétique indispensable au cycle citrique. La réaction totale de ce cycle peut s'écrire :



Le cycle tricarboxylique de KRFBS se schématise de la façon suivante :



Le cycle comporte 4 systèmes de déhydrogénase :

- 3 à DPN : isocitricono-déhydrogénase, α-acéto-glutarono-déhydrogénase, malico déhydrogénase,
- 1 à FAD : malico déhydrogénase

ACIDE LACTIQUE ET METABOLISME INTERMEDIAIRE :

L'acide lactique grâce à son équilibre avec l'acide pyruvique se trouve à un carrefour métabolique où s'entrecroisent les destinées des glucides, des lipides et des acides aminés. Les séquences réactionnelles de ces 3 métabolismes sont étroitement intriquées dans la cellule, le déroulement de l'une retentissant profondément sur celui des autres.

1 - METABOLISME GLUCIDIQUE (10)

A côté de la voie principale de la glycolyse d'EMBDEN MEYERHOF on connaît aujourd'hui un second mode de dégradation du glucose, c'est la voie oxydative des pentoses (DICKENS HORECKER) qui, partant du glucose 6-phosphate, aboutit au trioses phosphates en passant par l'acide phospho 6 gluconique et par les pentoses phosphates. Le principal intérêt de cette voie oxydative réside en ce qu'elle est génératrice de TPNH₂. En effet, on connaît relativement peu d'autres réactions biologiques susceptibles de réduire le TPN, or, le TPNH₂ est le coenzyme spécifique de plusieurs réactions importantes :

- synthèse de l'acide phosphopyruvique grâce à la carboxylase maliqué,
- biosynthèse des acides gras,
- biosynthèse des stérols,
- hydroxylations diverses.

Il semble que la voie des pentoses, qui ne forme pas de liaisons riches en énergie utilisables sous forme d'ATP, soit surtout empruntée par le glucose 6 phosphate lorsque la cellule a besoin de TPNH₂ pour ces synthèses. Seule une partie de TPNH₂ est oxydée par la chaîne respiratoire (ferments jaunes).

2 - METABOLISME DES ACIDES GRAS LIBRES PLASMATIQUES - (AGLP) (25)

Les acides gras libres constituent la fraction circulante métabolisable des lipides de réserve de l'organisme, au même titre que le glucose ou les amino-acides vis-à-vis des réserves glucidiques (glycogène) ou protéiques (protéines).

DOLE, GORDON et LAURELL, en 1956, observant la variabilité des AGLP, au cours du jeûne, après injection du glucose ou injection de cathécholamine, ont prévu les premiers le rôle essentiel de cette fraction lipidique dans l'énergétique de l'organisme.

L'origine de ces acides est double :

- l'hydrolyse des triglycérides circulant vraisemblablement par l'activité de la lipoprotéine lipase tissulaire n'est qu'une source mineure des AGLP,
- l'hydrolyse des triglycérides tissulaires par la lipase, autrement dit la "lipolyse", constitue la principale source des AGL et du glycérol. Cette libération de glycérol donne de précieux renseignements sur l'importance de la lipolyse ; en effet le glycérol n'est pas réutilisé pour la synthèse des TG dans le tissu adipeux, et seul l'alpha glycérophosphate est apte à cette synthèse. Or, l'intensité de la synthèse des TG est directement fonction des disponibilités en ATP et en alpha glycérophosphate, formés tous deux lors de la dégradation du glucose. Tout facteur augmentant les disponibilités de la cellule en glucose, augmente indirectement la synthèse des TG et par voie de conséquence, réduit les AGL du tissu adipeux.

Une fois formés, les AGL passent dans le compartiment vasculaire. Ce passage ne demande pas d'énergie et se fait par un mécanisme passif qui dépend de 3 facteurs :

- a) - "pool" des AG tissulaires qui augmente de façon importante lorsque la lipolyse l'emporte sur la synthèse des triglycérides et cette augmentation commanderait le passage des AGL dans le compartiment vasculaire,
- b) - taux plasmatique de la sérum albumine qui est l'indispensable accepteur des AGL dans le compartiment vasculaire,
- c) - débit sanguin dans les capillaires des tissus adipeux qui réglerait la quantité de l'accepteur des AGL (sérum albumine).

Les AGL ne restent dans le sang que 5 à 6 minutes en moyenne, ils sont rapidement captés par tout l'organisme, en particulier par le foie, le tissu adipeux, les muscles striés ; cette captation des AGL par les tissus étant proportionnelle à leur taux plasmatique.

Après fixation, les AGL sont utilisés selon des modalités différentes par les tissus :

- le foie retient 25 à 55 % des AGL que lui apporte le plasma, une faible partie est oxydée complètement en CO₂ ; une partie est transformée en corps cétoniques qui sont remis en circulation, la majeure partie est estérifiée (80-90 %). Cette estérification conduit à des stérides, des phospho lipides et surtout des triglycérides. Ainsi, le foie est la principale source des triglycérides circulants entre les périodes d'absorption digestive,
- le muscle strié métabolise les AGL selon deux Voies : oxydation directe qui est à l'origine d'une grande partie de l'énergie utilisée par le muscle et estérification en TG ; c'est le premier processus qui est de loin le plus important,
- le tissu adipeux estérifie et stocke les AG sous forme de TG, en présence d'ATP, d'alphaglycérophosphate et de coenzyme A.

L'état nutritionnel de l'individu pourrait jouer un rôle capital dans l'orientation de ce métabolisme. On sait que les éléments nécessaires à la synthèse des triglycérides sont essentiellement fournis par la dégradation aérobie du glucose, un apport calorique orienterait donc les AGL captés par les tissus périphériques vers le stockage sous forme de TG, sauf dans le foie qui possède une indépendance énergétique du fait de ses réserves en glycogène, lui permettant d'estérifier les AGL indépendamment de l'état nutritionnel de l'organisme.

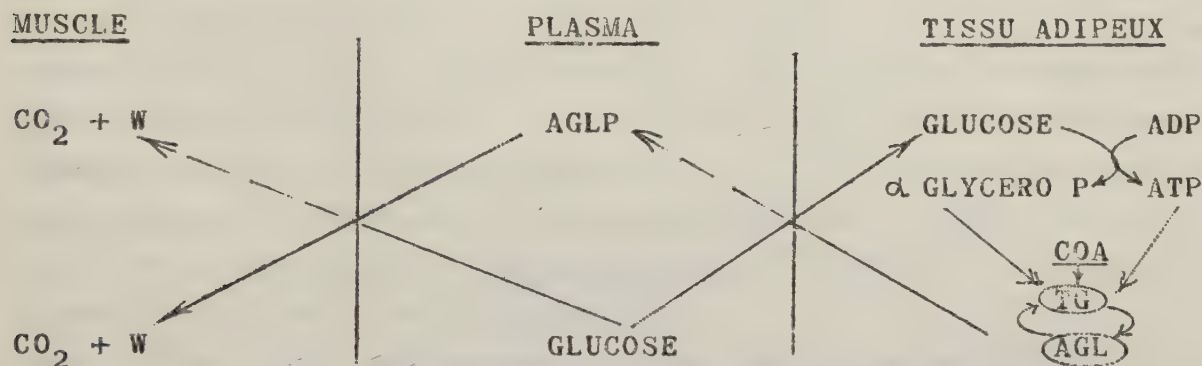
La régulation du taux plasmatique des acides gras libres dépend de 2 sortes de facteurs :

A) - facteurs métaboliques ou endocriniens qui diminuent la lipomobilisation :

- a) - disponibilité en hydrates de carbone,
- b) - insuline, par augmentation de la pénétration et de l'utilisation cellulaire du glucose, ce qui majore la liposynthèse, et par diminution de la lipolyse, phénomène qui serait indépendant de l'effet précédent.

L'intrication des métabolismes des AGL et des glucides est si étroite que RANDLE décrit un véritable "cycle" glucose-acide gras ; il s'agit en réalité d'un équilibre entre les taux plasmatiques de ces deux métabolites plus qu'un véritable cycle au sens métabolique du terme (27)

"CYCLE" GLUCOSE-ACIDE GRAS D'APRES RANDLE



B) - facteurs hormonaux qui augmentent les AGLP agissant soit par action directe :

- les catécholamines activeraient la formation d'AMP cycliques, ce nucléotide augmente l'activité de la lipase tissulaire. L'action des catécholamines est opposée à celle de l'insuline dont nous avons signalé l'effet lypodépresseur ; mais c'est le taux des AGLP qui à lui seul est capable de diminuer la réceptivité des tissus périphériques à l'insuline,
- l'hormone de croissance dont le mécanisme d'action reste mal précisé,
- l'ACTH, qui agirait comme les catécholamines,
- enfin le TSH et le glucagon.

par action indirecte :

- les hormones thyroïdiennes qui diminueraient dans le tissu adipeux la destruction de l'AMP cyclique en inhibant les phospho-di-estérases qui la détruisent,
- les glucocorticoïdes par action sur la lipase.

C) - le système nerveux autonome agit également sur les AGLP par 2 mécanismes : direct et indirect.

CATABOLISME DES ACIDES GRAS (10)

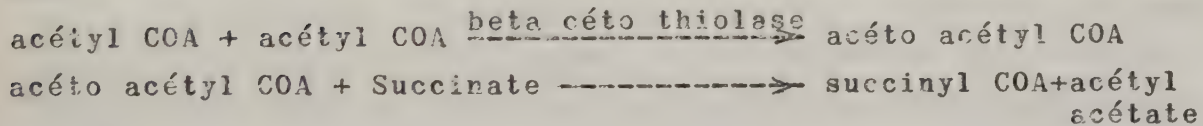
Les acides à nombre pair de carbones subissent la b $\acute{e}$ ta-oxydation -(KNOPP)- au cours de laquelle la scission oxydative de la chaine aliphatique de l'AG aurait toujours lieu entre le 2 ^{e} et le 3 ^{e} carbone à partir du carboxyl, ou selon la nomenclature chimique, au niveau du carbone b $\acute{e}$ ta. La b $\acute{e}$ ta-oxydation empute progressivement l'acide gras ; et LYNEN a propos $\acute{e}$ de repr $\acute{e}$ senter sch $\acute{e}$ matiquement la b $\acute{e}$ ta-oxydation par une h $\acute{e}$ lice dont chaque spire correspond $\grave{a}$ la formation d'un ac $\acute{e}$ tyl COA et au d $\acute{e}$ part de 4 H, dont les deux premiers sont accept $\acute{e}$ s par le FAD et les deux derniers par le DPN selon la r $\acute{e}$ action :



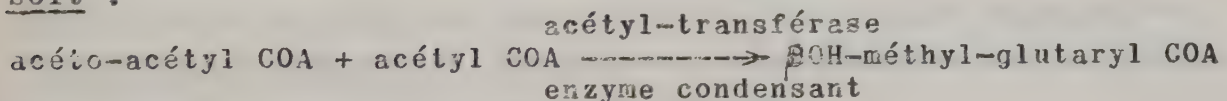
La destin $\acute{e}$ e des ac $\acute{e}$ tyl COA form $\acute{e}$ s au cours de ce catabolisme est triple :

- l'oxydation compl $\acute{e}$ te via cycle de KREBS, en H $_2$ O + CO $_2$ + $\acute{e}$ nergie
- la c $\acute{e}$ tog $\acute{e}$ n $\acute{e}$ se, c'est- $\grave{a}$ -dire la formation d'ac $\acute{e}$ tone et ses deux pr $\acute{e}$ curseurs : acide ac $\acute{e}$ tyl ac $\acute{e}$ tique et acide b $\acute{e}$ ta OH butyrique, par deux r $\acute{e}$ actions :

soit :



soit :



L'acide acétyl acétique est un acide fort, il est facilement carboxylé en acétone + CO_2 - Les tissus animaux contiennent un enzyme très actif capable de réaliser la réduction de la fonction cétone de l'acide acétyl-acétique en fonction alcool au moyen de DPNH_2 .

Ac. acétyl acétique + DPNH_2 -----> $\text{DPN} + \text{Ac. D}(-)$ beta OH butyrique

c)- la biosynthèse des acides gras : car les réactions de la betaoxydation sont reversibles. Le schéma hélicoïdal de la biosynthèse des AG saturés nécessite l'intégration de 2 acétyl COA à chaque tour de spire. Mais la présence de TPNH_2 est indispensable à chaque fois ; le donneur est formé par la dégradation du glucose par la voie des pentoses.

LES ACIDES GRAS A NOMBRE IMPAIR D'ATOMES DE CARBONE subissent également la betaoxydation mais ils aboutissent à l'acide propionique (3 carbones), lequel donne naissance à l'acide succinique et à l'acide pyruvique par un mécanisme que nous verrons à propos des protides.

Depuis plusieurs années, les interférences de taux des AGLP ou de leurs régulateurs hormonaux avec la pyruvicémie et la lactacidémie ont été étudiées par plusieurs auteurs. Nous en citerons quelques uns afin de souligner les relations étroites de ces 2 métabolismes :

Le lactate (ISSEKUTZ) et le pyruvate (BUCKLE) diminuent le taux plasmatique des AGL quand ils sont injectés aux animaux. Le fluoride qui inhibe l'utilisation de l'alpha-glycérophosphate empêche cette action. Ces auteurs pensent que les AGLP diminuent parce que la gluconéogenèse pyruvique ou lactique apporte des alpha glycérophosphates nécessaires à la synthèse des triglycérides à partir des acides gras. (12 et 68)

BJORNTRÖP pense que le rôle inhibiteur de l'acide lactique sur les AGLP pourrait être dû au fait que l'acide lactique informe l'organisme d'un état d'hypoxie relatif : or les acides gras sont exclusivement oxydés en aérobie (7 et 8)

WEIL et BJÖRNTROP par des expériences de différentes modalités constatent (128 et 7)

- a) - augmentation de la pyruvicémie par les AGL
- b) - augmentation de la pyruvicémie par le STH.

D'après ces auteurs, l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle de KREBS en passant par l'acétyl COA nécessite des co-facteurs tels que le DPN et le COA, lesquels sont indispensables au catabolisme lipidique. Quand ce dernier augmente, ces co-facteurs sont moins disponibles pour la carboxylation oxydative du pyruvique, d'où hyper-pyruvicémie suivie d'une hyper-lactacidémie.

Ainsi les voies métaboliques des glucides et des lipides se rencontrent en 3 points principaux qui sont :

- a) - l'alpha-glycérophosphate : produit de la glycolyse et substrat pour l'estérification des AGL,
- b) - DPNH₂ et TPNH₂ : témoins du potentiel d'oxydo-réduction cellulaire,
- c) - l'acétyl COA et le cycle de KREBS : carrefour métabolique.

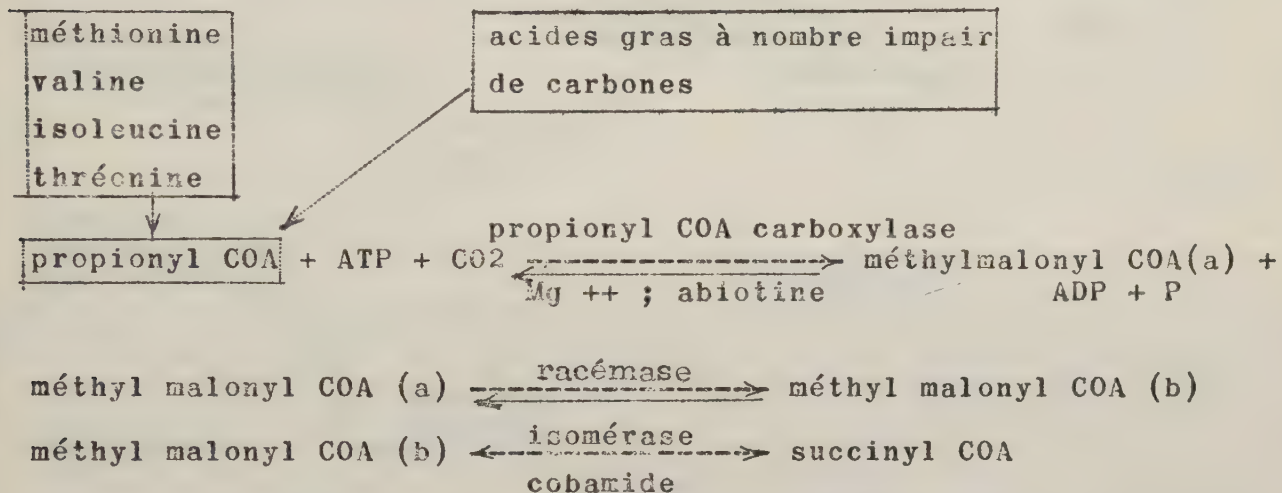
METABOLISME DE LA COPULE CARBONÉE DES AMINO ACIDES :

Il existe une série d'acides aminés que l'on appelle glucoformateurs admettant par là que le métabolisme de leur copule carbonée rejoint celui des glucides, et les réactions qu'il implique étant réversibles, peut conduire au glucose. Les voies suivies par les radicaux d'acides aminés ne sont pas toutes entièrement connues; on sait cependant que la désamination de :

- alanine, sérine, conduit au pyruvate -
- aspartate conduit à l'oxaloacétate -
- citrate, glutamate, histidine, proline, arginine, conduit à l'alphacétoglutarate.

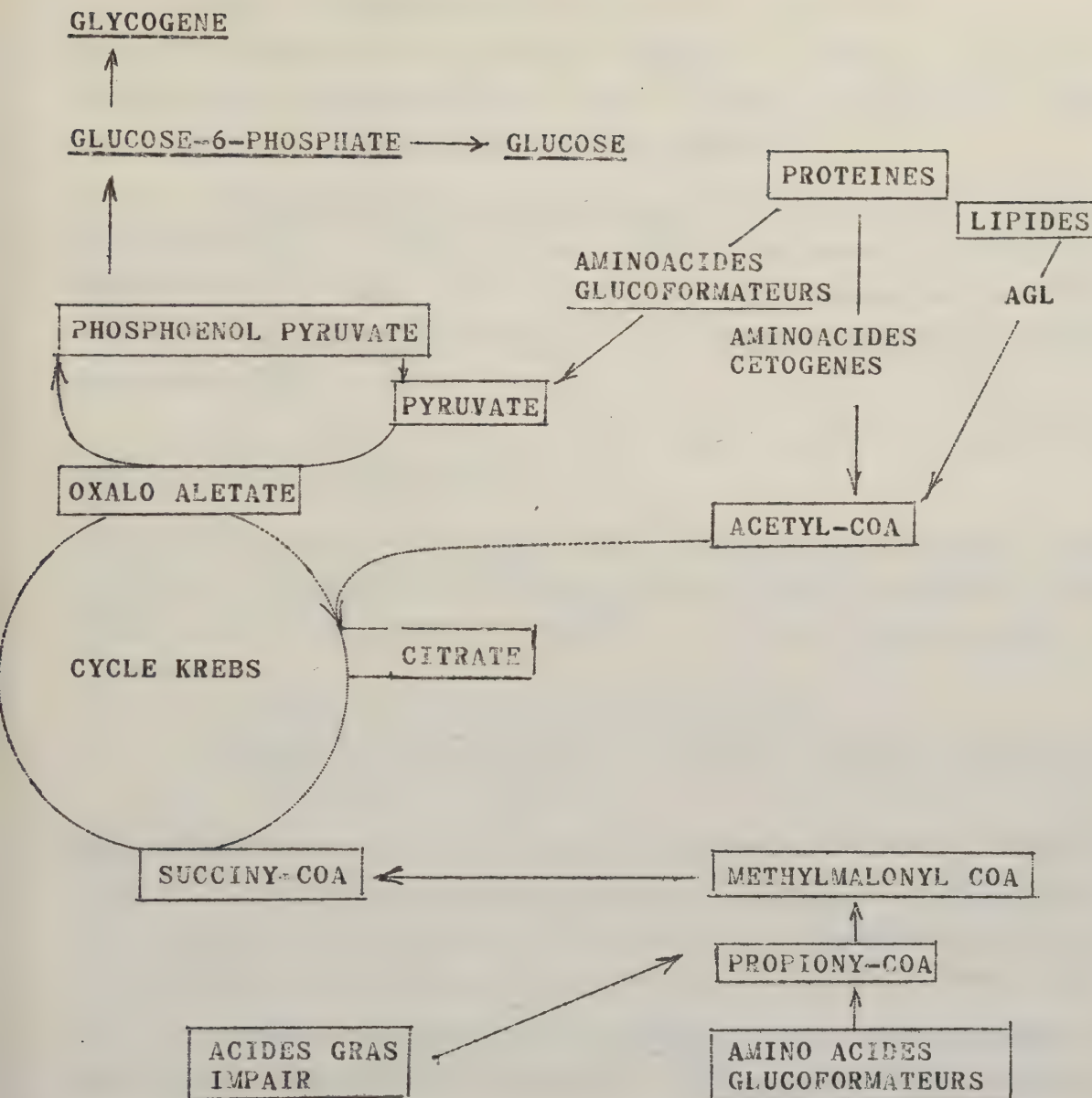
Ces trois acides cétoniques étant eux-mêmes des chaînons intermédiaires du métabolisme glucidique.

La désamination de : valine, isoleucine, thréonine, méthionine, autre groupe d'acides aminés glucoformateurs, conduit au propionyl COA, qui est également le métabolite du catabolisme des acides gras en nombre impair de carbones. Son métabolisme final conduit au succinyl COA, élément du cycle tri-carboxylique (90)



Un second groupe d'acides aminés comprend : la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine et la tyrosine, dont la catabolyse aboutit à l'acétyl COA : leur métabolisme rejoint ainsi celui des corps cétoniques et par suite, celui des acides gras.

Le tableau suivant emprunté à OBERHOLZER, résume les données ci-dessus (90)



Afin d'illustrer l'incidence du métabolisme des aminoacides sur le métabolisme glucidolipidique en général, et sur la lactacidémie en particulier, nous citerons l'exemple de deux erreurs innées du métabolisme des protéines :

L'acidémie méthyl malonique est due à un bloc enzymatique localisé entre le méthyl malonyl COA et le succinyl COA. L'acidose métabolique de cette erreur innée du métabolisme, ne peut être expliquée que partiellement par la présence de l'acide méthyl malonique (90)

Elle semble surtout s'expliquer par deux anomalies secondaires au bloc enzymatique :

a) - ralentissement du "turn-over" du cycle citrique par diminution de la conversion du méthyl malonyl COA en succinyl COA qui est un composé du cycle de KREBS - ce ralentissement a deux conséquences :

- défaut de formation de bicarbonates,
- défaut d'utilisation de l'acétyl COA qui est dévié vers les corps cétoniques.

b) - retentissement sur la néoglucogénèse : le méthyl malonyl COA bloque la gluconéogénèse en inhibant la pyruvate carboxylase. Cette inhibition expliquerait également l'hyper-lactacidémie et l'intolérance au lactate observées par LINDBLAD et Coll (81)

L'hyperglycémie idiopathique, autre erreur innée du métabolisme s'accompagne également d'une acido-cétose ; SORIANO et Coll. (112 bis) rapportent un cas avec l'hyper pyruvicémie et l'hyperlactacidémie. Ces auteurs suggèrent que l'accumulation de l'ammoniac, au cours de cette maladie peut, d'une part augmenter la production d'acéto acétate (fait prouvé in vitro), et d'autre part elle peut entraîner la formation d'acide glutamique en se combinant avec l'alpha céto glutarate. Ce dernier est un composant du cycle de KREBS et sa diminution ralentit la vitesse du cycle, d'où cétose et hyperlactacidémie.

DESTINEE DE L'ACIDE LACTIQUE :

On a calculé que le sang humain transforme environ 24 grammes de glucose en lactate par 24 heures. L'exercice physique élève cette production lactique de façon très substantielle. L'apport exogène sous forme d'une perfusion de lactate, par exemple, peut contribuer à l'augmentation de l'acide lactique de l'organisme.

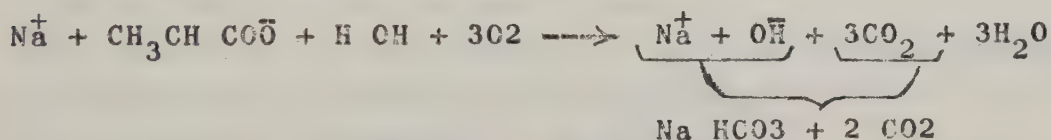
L'acide lactique, qu'il soit d'origine endogène ou exogène, a deux possibilités métaboliques : oxydation et gluconéogenèse

OXYDATION DE L'ACIDE LACTIQUE (107)

Cette oxydation se fait après reversion du lactate en pyruvate, par l'intermédiaire du cycle de KREBS, selon la formule globale suivante :



L'oxydation d'une molécule de lactate libère 3,783 calories. Chacun des trois carbones de lactate apparaît sous forme de CO_2 . Ceci explique un deuxième aspect de l'oxydation lactique ; son effet tampon. En effet, si l'on suppose que c'est le lactate de Na qui est métabolisé, on peut écrire la réaction globale suivante :

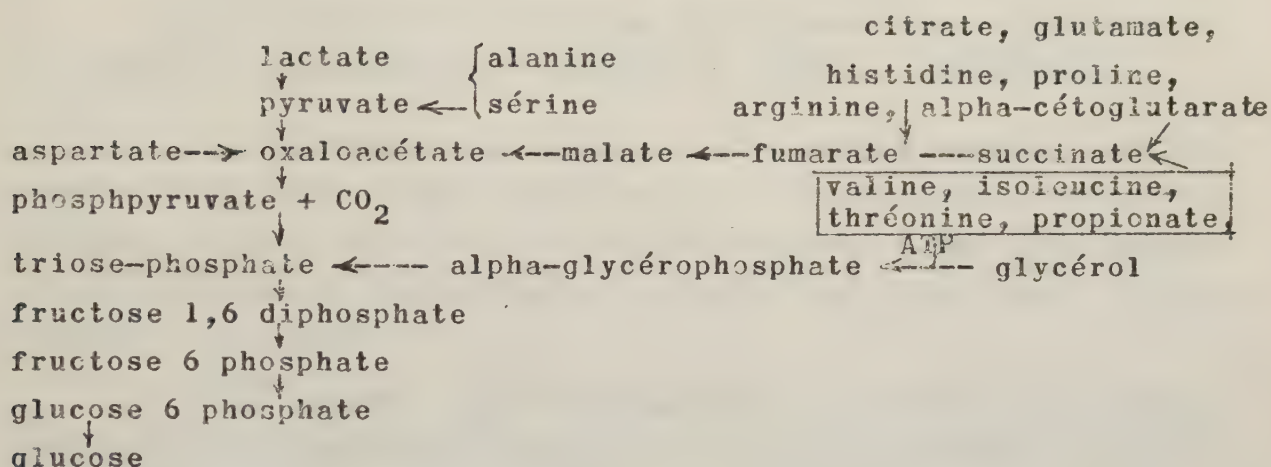


L'oxydation de chaque mole d'ion lactate aboutit donc à la régénération d'un mole d'ion bicarbonate, d'où l'effet alcalinisant du lactate de soude (le même mécanisme via cycle de KREBS pour le citrate).

GLUCONEOGENESE LACTIQUE (72)

La resynthèse du glucose à partir du lactate implique le cycle de CORI, c'est-à-dire, que le lactate formé dans les muscles passe dans la circulation et parvient au foie et au cortex rénal qui le retransforme en glucides.

Le diagramme suivant, d'après KREBS, montre les étapes où les voies partant des acides aminés, du glycérol, de l'apha-glycérophosphate, des intermédiaires du cycle tricarboxylique et du propionate, rejoignent la voie partant du lactate :



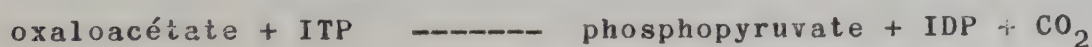
On admet généralement que la gluconéogenèse comporte quelques réactions de la glycolyse, inversées, et quelques réactions additionnelles qui surmontent les barrières d'énergie qui empêchent une reversion directe de la glycolyse.

Les barrières énergétiques qui empêchent la reversion de la glycolyse se situent entre :

- le pyruvate et le phospho-pyruvate,
- le fructose 1,6 diphosphate et le fructose 6 phosphate,
- le glucose 6 phosphate et le glucose,
- le glucose 1 phosphate et le glycogène.

Ces barrières sont contournées par des réactions spéciales à la gluconéogenèse. Ce sont :

a) - l'action de la pyruvate carboxylase qui transforme le pyruvate en oxaloacétate par fixation de CO₂, conjointement avec l'action de la phosphopyruvate carboxykinase qui transforme l'oxaloacétate en phosphopyruvate :



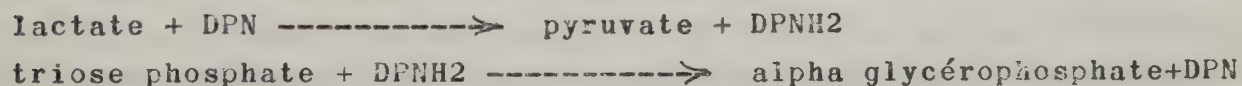
b) - la fructose 1,6 diphosphatase qui hydrolyse spécifiquement la liaison ester phosphorique en 1 du fructose 1,6 diphosphate et produit le fructose 6 phosphate.

c) - la glucose 6 phosphatase qui libère le glucose,

d) - la voie de l'uridine diphosphoglucose conduisant à la formation du glycogène à partir du glucose 1 phosphate.

Les réactions régulatrices de la néoglucogénèse sont essentiellement les étapes spécifiques de la gluconéogénèse et les enzymes qui les catalysent possèdent tous des caractères cinétiques spéciaux qui permettent un contrôle par "feed back" de l'activité enzymatique :

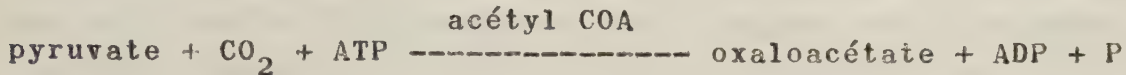
a) - contrôle par "feed-back" de la fructose 1,6 diphosphatase. Cet enzyme est inhibé par son propre substrat et par l'AMP. Supposons que cet enzyme soit à l'état inhibé par suite de concentrations suffisamment élevées d'AMP et de fructose diphosphate (FDP). La présence de lactate formé par exemple au cours d'un exercice physique violent, élève le taux des oxydations et par suite, la phosphorylation oxydative et ceci provoque la conversion de l'AMP en ATP. Ainsi, l'un des inhibiteurs est éliminé. En même temps, le lactate en subissant l'oxydation, réduit le DPN en DPNH₂ et celui-ci réagit avec n'importe quelle molécule de triose phosphate présente dans le tissu, en la transformant en alpha-glycérophosphate, selon le schéma réactionnel :



Le triose phosphate est en équilibre rapide avec le FDP, et toute molécule de triose phosphate éliminée sera remplacée au dépend du FDP, jusqu'à ce que la plus grande partie du triose phosphate et du FDP ait été transformée en alpha-glycérophosphate. Ainsi le blocage est levé grâce au précurseur lactate.

b) - contrôle par "feed-back" de la pyruvate carboxylase.

La réaction de la synthèse de l'oxaloacétate à partir du pyruvate et de CO_2 exige la présence en quantités catalytiques, d'acétyl COA



Supposons que le tissu ne contienne pas d'oxaloacétate mais un peu de pyruvate. Le pyruvate serait converti en acétyl COA qui, en l'absence d'oxaloacétate, s'accumulerait. Aussitôt qu'une concentration critique serait atteinte, la pyruvate carboxylase serait activée et la synthèse de l'oxaloacétate démarerait.

L'oxaloacétate se condenserait alors avec l'acétyl COA et dans le foie ou le rein, tout excès pourrait être converti en phosphopyruvate. La constante de MICHAELIS de l'enzyme condensant et de la pyruvate carboxylase vis-à-vis de l'acétyl COA sont de même ordre de grandeur. Cela signifie qu'aussi longtemps qu'il y a suffisamment d'acétyl COA pour le cycle tricarboxylique, il y en a également assez pour activer la pyruvate carboxylase.

L'addition d'acéto-acétate à des coupes de rein provoque une légère augmentation de la formation du glucose. L'effet gluconéogénique de l'acétoacétate est très augmenté en présence de lactate. Cette stimulation de la gluconéogenèse pourrait être due à une activation de la pyruvate carboxylase par l'intermédiaire de l'acétyl COA ; en d'autres termes, l'acétoacétate favorise la conversion du lactate en glucides parcequ'il accélère l'une des étapes régulatrices : la carboxylation du pyruvate. Cependant, l'acétoacétate, métabolite facilement oxydé dans les tissus (cardiaque et rénal notamment) peut aussi contribuer, par une action d'épargne, à l'augmentation de la gluconéogenèse.

c) - contrôle de l'intensité de la gluconéogenèse aux étapes initiales :

L'intensité d'un processus comportant de nombreuses étapes est généralement déterminée par la réaction initiatrice de la séquence.

Ainsi par exemple, dans les conditions physiologiques où le taux de la gluconéogenèse à partir des acides aminés est augmenté, l'activité des enzymes spécifiques qui amorce la dégradation, est aussi accrue. Ceci a été démontré pour les transaminases, initiateurs de la dégradation de l'alanine, de l'ornithine, pour les déshydratases, initiateurs de la dégradation de la sérine et de la thréonine et pour la proline oxydase.

METABOLISME LACTIQUE DES ORGANES :

Dans l'organisme des mammifères, le foie et le cortex rénal sont les principaux endroits où le lactate peut être transformé en glucides en quantités appréciables. La capacité gluconéogénétique élevée du foie et du rein contraste avec leur capacité glycolytique.

LE CORTEX RENAL - in vitro, semble avoir une capacité gluconéogénique par unité de poids, presque égale à celle du foie. Mais, in vivo, le rein intact fabrique très peu de glucose à partir du lactate. La quantité de lactate puisée dans l'artère rénale par le cortex varie selon les travaux de 20 à 42 M/100 g-tissu/mn. Environ 20 % de cette quantité s'oxyde par le cycle de KREBS, régénérant $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{énergie}$, le reste est converti en pyruvate qui retourne dans le sang veineux (75)

Le rein est aussi capable de produire du lactate à partir du pyruvate. L'excrétion rénale de ces deux métabolites est faible. Le prématuré élimine un peu plus (pyruvate = $0,81\text{mg} \pm 0,09/\text{kg}/24 \text{ H}$; lactate = $4,75 \text{ mg} \pm 0,69/\text{kg}/24 \text{ H}$) que le nouveau né à terme (pyruvate = $0,56 \text{ mg} \pm 0,5/\text{kg}/24 \text{ H}$; lactate = $2,66 \pm 0,62\text{mg}/\text{Kg}/24 \text{ H}$) et les quantités sont du même ordre de grandeur chez l'enfant plus âgé (TOIVANEN) (119)

Chez l'homme JUDGE a mis en évidence une très faible élimination urinaire du D lactate (de l'ordre de $100^{\text{th}}\text{M}/24 \text{ H}$), cet isomère qui existe normalement dans les micro-organismes et chez certains rongeurs, ne constitue pas un métabolite naturel chez l'homme ; la signification de cette élimination urinaire demeure inconnue (69)

LE CERVEAU : Les études isotopiques ont prouvé que le cerveau peut oxyder par le cycle de KREBS le L- lactate, mais aussi un peu (4 fois au moins) le D-lactate dans les conditions physiologiques chez l'homme (103). Chez les chats anesthésiés, (52), les concentrations de lactate de pyruvate du LCR sont supérieures à celles du tissu cérébral et à celles du sang artériel ; le rapport L/P du LCR étant inférieur à celui du sang et nettement inférieur à celui du tissu cérébral. Il existe une différence entre la teneur cérébrale (valeur calculée par rapport au volume hydrique du tissu) et les taux dans le LCR. L'hypocapnie provoque une élévation plus forte de lactate de pyruvate cérébral par rapport à leur taux sanguin. Cette dissociation peut s'expliquer en partie par l'effet cérébral vaso-constricteur de l'hypocapnie responsable d'une hypoxie (77). Celle-ci agirait (113) en diminuant l'ATP par défaut d'oxydation dans la chaîne de transfert d'électrons. La baisse d'ATP lèverait l'inhibition normalement exercée par l'ATP sur la phospho-fructokinase et augmenterait la glycolyse, entraînant une augmentation lactique. Le deuxième mécanisme invoqué est le pH : in vitro (77) l'alcalose élève les concentrations lactique et pyruvique et l'acidose les diminue. Les variations du pH du LCR ne sont pas parallèles à celles du sang au cours des hypocapnies du fait de l'existence d'une barrière hémocérébrale active, régulatrice du transfert des ions H⁺. Cette barrière semble jouer un rôle dans les variations des taux du lactate et du pyruvate par le biais du pH (77). Par ailleurs, les concentrations élevées de lactate (supérieures à 430 mg/l) exerceraient un effet inhibiteur sur la glycolyse du tissu cérébral, (ROLLESTON & NEWSHOLM cités par 41).

LE MUSCLE : a) le muscle squelettique - classiquement considéré capable de resynthétiser des quantités importantes de glucides à partir du lactate, ne possède en fait qu'une très faible quantité d'enzymes clés, responsables de la conversion du pyruvate en phosphopyruvate, tout au moins chez les mammifères (125). Ceci signifie que cette source principale de la production lactique ne peut pratiquement pas transformer le lactate en glucides dans les

conditions physiologiques chez l'homme (72). Le muscle squelettique peut, par contre, oxyder une partie de lactate produit par l'intermédiaire du cycle de KREBS (31) :

b) l'oxydation de lactate se fait préférentiellement à celle du glucose dans le muscle myocardiue.

METHODES DE DOSAGE DE L'ACIDE ET DE L'ACIDEPYRUVIQUE

Les techniques de dosage peuvent se classer en deux groupes : les méthodes chimiques et les méthodes enzymatiques.

METHODES CHIMIQUE :

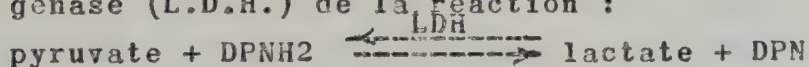
La méthode de BARKER et SUMMERSON dose l'acide lactique : après l'élimination des protéines par l'acide trichloracétique et du glucose par l'hydroxyde de cuivre formé in situ, l'acide lactique du filtrat est transformé en acétaldéhyde. Celui-ci est dosé photométriquement grâce à la coloration qu'il donne avec le para hydroxy diphényle. Cette méthode également applicable au dosage de l'acide lactique fécal, est actuellement considéré comme peu fidèle et peu sensible pour le dosage sanguin (97 bis)

La méthode de FRIEDEMANN et HAUGEN dose l'acide pyruvique en le faisant réagir sur la 2-4-dinitro phényl hydrazine. Cette réaction donne une hydrazone qui est dosée par colorimétrie. Mais cette réaction n'est pas spécifique à l'acide pyruvique et les autres acides alphacétoniques présents dans le sang réagissent également (42)

Les méthodes chromatographiques sur papier ou en phase gazeuse applicables aux dosages du lactate et du pyruvate, pallient le manque de spécificité des méthodes colorimétriques, mais elles sont longues, difficilement transformables en examens de routine ; et constituent une méthode de référence (85 et 104)

METHODES ENZYMATIQUES :

Elles ont l'avantage d'être simples, rapides et spécifiques ; elles mettent en oeuvre la catalyse par la lacticodéhydrogénase (L.D.H.) de la réaction :



Il s'agit d'une réaction déhydrogénasique qui a lieu grâce à un enzyme (LDH) en présence d'un co-facteur (DPN).

LE CO-FACTEUR DPN (51)

Le diphospho pyridine nucléotide (DPN) récemment désigné suivant une nouvelle nomenclature par le sigle NAD (nicotinamide adénine - dinucléotide), est un co-enzyme qui joue le rôle d'un substrat transporteur d'hydrogène. Comme tout substrat, le DPN peut s'attacher à l'enzyme en un site spécifique auquel il s'adapte particulièrement bien. Les lipides, un composé sulfhydrylé, un ion divalent, ou un milieu de constante diélectrique faible seraient essentielles pour la fixation du DPN sur le site enzymatique.

L'ENZYME : Lacticodéhydrogénase (LDH) (37,40 et 93)

Depuis la description princeps de MEISTER et de NEILANDS, on sait que la LDH est hétérogène, composée de 5 fractions appelées "isoenzymes" ou "isozymes". Ces 5 isozymes catalysent la même réaction : lactate $\xrightarrow{\text{LDH}}$ pyruvate. Ils ont un poids moléculaire comparable et une vitesse de sédimentation semblable. Par contre, on a établi entre eux des différences concernant :

- la mobilité électrophorétique,
- la composition chimique,
- la constante de Michaelis,
- l'activité avec des substrats analogues,
- les caractères immunologiques,
- la stabilité thermique au chaud et au froid,
- la susceptibilité à une inactivation par :
 - une augmentation de la concentration en pyruvate,
 - des agents chimiques.

Leur migration électrophorétique, en tampon de pH alcalin, se fait à une vitesse variable : la LDH 1 correspond à la fraction la plus rapide et la LDH 5 à l'isozyme le plus lent.

Selon la théorie de MARKERT et APPELLA, actuellement démontrée, chaque isozyme de la LDH est un tétramère composé de 4 subunités polypeptidiques ou monomères. Ces monomères existent sous deux formes différentes A et B. Il existe 2 isomères purs : l'un

formé de 4 monomères type A c'est la LDH 5 ou A4 ou LDH M (masculaire), l'autre formé de 4 monomères type B : c'est la LDH 1 ou B4 ou LDH H (cardiaque). Les 3 autres isozymes sont des hybrides. L'étude de l'activité enzymatique des isozymes a montré que la modification de la concentration en pyruvate et en lactate donnait des résultats différents pour la LDH 1 et pour la LDH 5 :

L'activité de la LDH 1 est maximum pour de faibles concentrations en pyruvate, si cette concentration s'élève, l'activité de la LDH 1 diminue. Par contre, celle de la LDH5 augmente.

L'inhibition de l'activité de la LDH5 n'apparaît qu'avec une forte concentration de pyruvate. Les résultats sont identiques pour le lactate, son excès inhibe la LDH 1 et non la LDH 5.

Il existe des inhibiteurs chimiques dont le mécanisme d'action serait un phénomène compétitif avec le substrat : la LDH 1, est inhibée de façon spécifique par l'oxalate, la LDH5 par l'urée. La fonction biologique des formes A et B semble différente : la LDH 1 est distribuée de façon préférentielle dans les organes qui sont bien oxygénés, travaillent régulièrement et utilisent peu la voie de la fermentation. C'est le cas notamment du muscle cardiaque et du diaphragme. La LDH5 est particulièrement retrouvée dans les tissus qui, travaillant par "à-coups", manquent d'oxygène et doivent utiliser la voie de fermentation pour la production d'énergie, ils ont ainsi un enzyme qui n'est pas inhibé par un excès de lactate ; c'est le cas du muscle squelettique.

Les méthodes utilisées pour étudier en pratique la LDH et ses isoenzymes sont variées :

1°) - l'activité globale peut être déterminée soit par la spectrophotométrie (WROBLEWSKI : variation de l'absorption due à la transformation du DPNH en DPN) soit par la colorimétrie.

- a) dans le sérum on admet comme normal un taux d'activité enzymatique de 100 à 600 unités WROBLEWSKI/mn/mml, ce taux varie peu avec l'âge.
- b) dans le LCR : 0 - 25 à 34 unités (88)

c) dans les urines : 1.300 ± 375 unités WROBLEWSKI/Volume d'urine de 8 heures.

2°) - l'étude des isozymes par séparation électrophorétique ou chromatographique est particulièrement intéressante au niveau des organes, parce que la répartition isozymique est constante pour un même tissu dans une même espèce ou même dans les espèces voisines. Ce fait a déjà reçu des applications cliniques.

Il est actuellement admis que : (130)

- le muscle cardiaque et le rein contiennent surtout : LDH 1 et LDH 2,
- le muscle squelettique et le foie : LDH 5 et LDH 4,
- le globule blanc : LDH 2 et LDH 3,
- le globule rouge : LDH 1 et LDH 2,
- le cerveau : LDH 2 > LDH 1 > LDH 3 > LDH 4 > LDH 5

La LDH utilisée au laboratoire pour les dosages enzymatiques du lactate et du pyruvate est obtenue des animaux : extraits du coeur de boeuf ou du muscle de lapin.

DOSAGES ENZYMATIQUES DE L'ACIDE LACTIQUE ET DE L'ACIDE PYRUVIQUE

Les variations de la bande d'absorption à 340μ lors de la transformation concomittante du DPNH 2 en DPN ou vis versa au cours de la réaction : lactate $\rightleftharpoons$ pyruvate, en présence de la LDH d'origine animale, constituent la base des méthodes enzymatiques de dosage de l'acide lactique et de l'acide pyruvique sanguin. Le sang est recueilli sur l'oxalate et déféqué immédiatement par le trichloracétique :

- a) - pour l'acide pyruvique, on ajoute au défécat une solution de triéthanolamine, puis du DPNH. On lit la densité optique à 340μ . On introduit ensuite la LDH et l'on note la nouvelle densité optique quand tout le pyruvate a été transformé en lactate,
- b) - pour l'acide lactique, on lit d'abord la densité optique d'un mélange contenant : hydrazine tamponnée par Tris à pH 9, solution d'albumine, solution de DPN et de LDH. On ajoute ensuite le défécat et on lit la nouvelle densité optique au bout de 50 mn.

c) -- selon le cas, de la diminution ou de l'accroissement de densité optique, on déduit la quantité de DPNH disparue ou formée, et à partir des variations de ce DPNH, grâce à un coefficient, la quantité de lactate ou de pyruvate initialement présente dans l'échantillon sanguin. Ceci suppose que la réaction soit complète dans l'un ou dans l'autre sens et que les co-enzymes formés soient stables.

La réduction endogène du DPN peut accroître l'absorption à 340 et l'oxydation endogène du DPNH peut la diminuer. Ces causes d'erreurs peuvent être éliminées par des procédés variables selon les laboratoires : (58, 82 et 83)

-- LA REDUCTION ENDOGENE DU DPN peut s'exclure par l'utilisation en quantité convenable de tampons Tris et d'hydrazine qui capte l'acide pyruvique au fur-et-à-mesure de sa formation (d'autres tampons tels que l'éthanolamine et la diméthyl diamino propanol glycine, d'autres substances pièges de l'acide pyruvique telles que le semi carbazide et l'hydroxylamine ont donné des résultats plus ou moins précis selon les auteurs).

-- L'ADDITION D'UNE SOLUTION D'ALBUMINE HUMAINE, de sérum albumine bovine ou du glutathion réduit, stabilise le DPNH formé.

L'agent de défécation joue aussi un rôle dans la stabilité du DPNH et les résultats sont légèrement différents selon qu'il s'agisse de l'acide trichloracétique, de l'acide perchlorique ou de l'acide métaphosphorique.

La pyruvicémie normale est de l'ordre de 5 à 7 mmg/l par la méthode enzymatique (la pyruvicémie déterminée par une variante de la méthode chimique de FRIEDMAN et HAUGEN varie de 11 à 15 mmg/l d'après HUCKABEE). La lactacidémie normale dosée par la méthode enzymatique est de l'ordre de 100 à 150 mmg/l soit inférieure de 10 à 16 % de la valeur déterminée par la méthode chimique de BARKER et SUMMERSON. Etant donné la variabilité des chiffres en fonction de modes de prélèvements et de dosages, il serait souhaitable de se référer aux résultats-témoins du même laboratoire.

Il existe actuellement une méthode enzymatique fluorimétrique qui apprécie le DPNH grâce à sa fluorescence native et des méthodes de dosage semi-automatique et automatique nécessitant un appareillage assez complexe destiné par conséquent à l'usage des laboratoires de recherche. (2 et 42)

Quels que soient les appareillages ou les réactifs employés, le principe de dosage enzymatique demeure le même : l'équilibre lactate/pyruvate modifié dans un sens ou dans l'autre, selon le métabolite à déterminer en présence de LDH et de DPN.

La nature des réactifs utilisés modifie finalement assez peu les résultats. Par contre, certaines conditions dont l'importance fait l'unanimité des auteurs, doivent être strictement respectées lors de prélèvements d'échantillons sanguins afin d'éliminer les causes d'erreur parfois considérables :

1°) - LA LACTACIDEMIE VRAIE est la concentration du lactate dans le volume hydrique recueilli de sang artériel. On peut doser l'acide lactique des hématies en recueillant le sang sur héparine, sous huile de paraffine et en le portant immédiatement dans un bain réfrigéré entre -5 et -10°C . Si l'on veut calculer les taux plasmatiques en fonction de ceux obtenus sur sang total, il faut multiplier ce dernier par un coefficient déjà signalé (1,21 pour l'acide pyruvique, 1,07 pour l'acide lactique) - En effet les Hématies contiennent approximativement 25 % moins d'acide lactique et 87 % moins d'acide pyruvique que le plasma. Ceci a suggéré à HUCKABEE une libre diffusion pour l'acide lactique et un processus actif de la membrane des hématies pour le passage de l'acide pyruvique. (63 et 65)

Cependant, l'échantillon du sang total artériel donne une idée précise de la concentration moyenne en acide lactique. La lactatémie du sang veineux est par contre le témoin du métabolisme local et elle est supérieure à celle de sang artériel (de 50 à 80 % selon HUCKABEE). C'est pourtant ce sang veineux que l'on prélève en pratique courante. Pour obtenir des chiffres voisins

de la lactacidémie vraie, il faut prélever le sang dans un gros tronc veineux (jugulaire, fémorale) et il ne faut pas poser de garot pour les prélèvements veineux au niveau des membres.

2°) - LE SANG PRELEVE doit immédiatement être traité par les agents défécants. HUCKABEE a pu préciser les variations de la lactacidémie et de la pyruvicémie en fonction du laps de temps écoulé entre prélèvement et dosage (même à -100) : la lactacidémie après une brève ascension, baisse régulièrement pour atteindre au bout de 50 mn un chiffre inférieur à 5 % à celui constaté aussitôt après le prélèvement, la pyruvicémie diminue de 15 % dans les mêmes conditions (63)

3°) - LE SUJET DOIT ETRE AU REPOS, à jeun et aussi près que possible des conditions basales. L'agitation et l'anxiété peuvent accroître la lactacidémie et la pyruvicémie ; les taux un peu supérieurs chez l'enfant par rapport à l'adulte semblent en rapport avec les meilleures conditions des prélèvements sanguins chez ce dernier.

4°) - LE MATERIEL UTILISE doit être particulièrement propre ; la manipulation des récipients (traces de sueur) ou l'utilisation de pipettes (traces de salive) peuvent constituer une cause d'erreur.

HYPERLACTATEMIES ET ACIDOSES LACTIQUES :

L'hyperlactatémie est la conséquence d'une production excessive et d'une destruction insuffisante de l'acide lactique, l'élimination rénale de ce métabolite ayant une influence négligeable sur son taux sanguin. La production lactique fait partie des fonctions de tout tissu de l'organisme, de même que l'utilisation lactique sauf pour les hématies qui déversent leur acide lactique dans le plasma, mais ne le métabolise pas elles-mêmes. Le muscle est le gros producteur lactique, le foie et le cœur en sont les consommateurs principaux : le premier le transforme en glucose et le second l'oxyde.

L'élévation anormale de la lactacidémie peut être la conséquence de deux mécanismes physiologiques principaux :

a) - une insuffisance d'apport en oxygène : qui empêche la régénération du DPN indispensable à la glycolyse et nécessaire à l'entretien du cycle de KREBS (augmentation $K \frac{DPNH}{DPN}$). Le système lactate/pyruvate assure dès lors cette régénération qui ne peut se faire que par une production excédentaire de lactate par rapport à celle du pyruvate : d'où la formation d'un "excès de lactate" et augmentation du rapport L/P.

b) - une augmentation de la pyruvicémie auquel cas le rapport L/P ne varie pas.

c) - en fait, la physio pathologie démontre que ces deux mécanismes fondamentaux sont souvent associés à des degrés variables.

Dans la majorité des cas, l'élévation de la lactacidémie, quelle qu'en soit la cause, diminue peu le taux des bicarbonates plasmatiques et ne varie pas du tout le pH sanguin : il y a une hyperlactatémie sans acidose et ce diagnostic est d'une importance absolument capitale.

HYPERLACTATEMIES PROPORTIONNELLES A L'ELEVATION DE LA PYRUVICEMIE :

Il existe deux circonstances pathologiques où l'élévation du lactate suit celle du pyruvate en l'absence de tout déficit en oxygène :

A - GLYCOGENOSES HEPATIQUES (39, 62, 82 bis, 84, et 111) -

L'hyperlactacidémie de la glycogénose type 1 par déficit en glucose 6 phosphatase est connue de longue date. Les taux les plus élevés (10 à 15 fois de la normale, soit 1 g à 1,50 g/l) s'observent essentiellement à jeun. MASON & ANDERSON ont vérifié que la production excessive de l'acide lactique est d'origine hépatique et non pas d'origine musculaire : en effet, la concentration de lactate du sang artériel est légèrement supérieure à celle du sang capillaire elle-même un peu plus élevée que le lactate

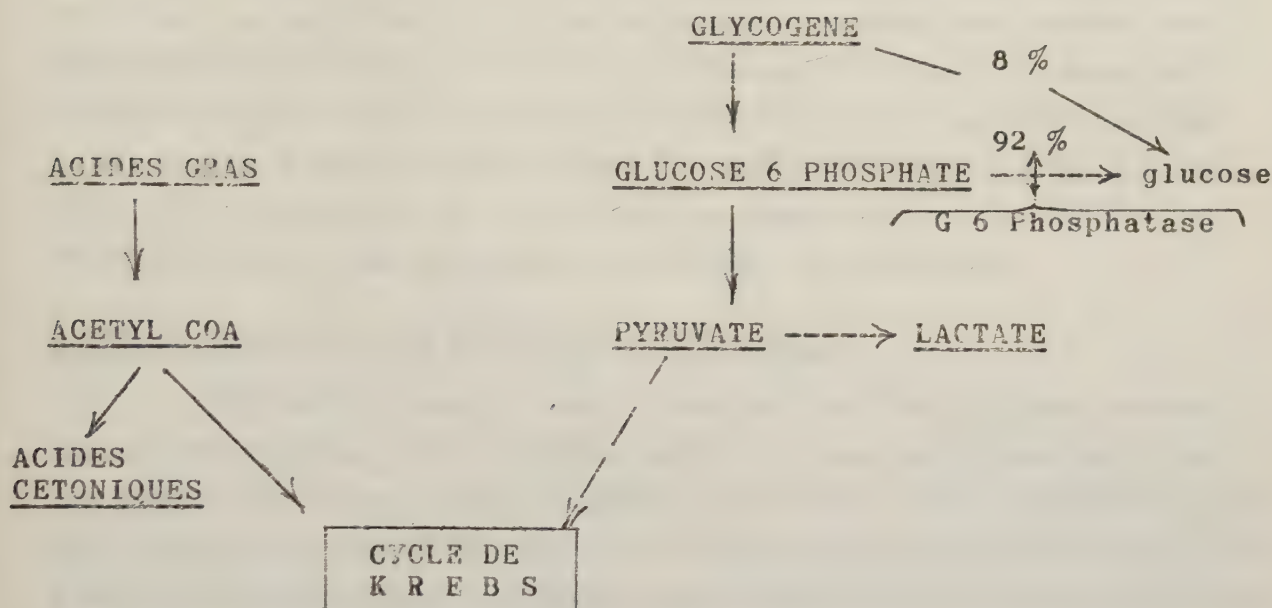
veineux. Ce taux peut diminuer après un repas ou après injection d'une solution glucosée.

Dans les glycogénoses par déficit en phosphorylase ou en enzyme débranchant, la lactatémie est normale à jeun ; par contre son élévation anormalement importante au cours des épreuves à l'adrénaline, au glucagon, et aux hexoses, indique qu'il existe un bloc au niveau de la libération du glucose par l'enzyme débranchant. Normalement cet enzyme libère 8 % du glucose tandis que la gluco 6 phosphatase libère 92 % de glucose utilisable par la cellule au cours de la glycolyse. Quand la gluco 6 phosphatase fait défaut, on conçoit que la glycolyse produise peu de glucose (dont la sortie principale est bloquée), mais beaucoup de pyruvate : métabolite final de la chaîne glycolytique en anaérobiose. La glycolyse est stimulée à jeun parce que les cellules manquent de glucose utilisable ; mais elle est aussi stimulée au cours d'une épreuve à l'adrénaline ou une épreuve de charge en hexoses. La mobilisation des AGLP, combustibles possibles pour la cellule, à défaut de glucose, contribue à l'hyper-pyruvicémie d'une part, en augmentant la quantité d'acétyl co-enzymant COA qui se présente au cycle tricarboxylique, d'autre part et surtout, en utilisant les co-facteurs (COA et TPN) nécessaires à l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle. En tout cas l'élévation de l'acide lactique suit celle de l'acide pyruvique grâce à l'équilibre lactate $\rightleftharpoons$ pyruvate.

L'hyperlactacidémie peut constituer un des facteurs de l'acidose de jeûne de la glycogénose type I, à côté, bien entendu, des acides cétoniques. Elle expliquerait en diminuant l'expression urinaire de l'acide urique, par un mécanisme d'inhibition compétitive au niveau du tube rénal, le taux plasmatique élevé de l'acide urique responsable des signes de la série gouteuse de la maladie

(71)

SCHEMA DE LA GLYCOGENOLYSE HEPATHIQUE AU COURS DE LA GLYCOGENOSE
PAR DEFICIT EN GLUCOSE 6 PHOSPHATASE



B - MALADIES NEURO-MUSCULAIRES - Les concentrations élevées de la pyruvicémie résultent, au cours des maladies neuro-musculaires diverses, d'un métabolisme défectueux des hydrates de carbone. La déficience vitaminique B1 est l'exemple le plus étudié. Divers travaux ont rapporté des valeurs élevées de la pyruvicémie dans les circonstances pathologiques suivantes : neuropathies péryphériques aiguës, dystrophies musculaires progressives, maladies de DEJERINE-SOTTAS et de CHARCOT-MARIE, scléroses multiples, amyotrophies spinales, amyotonies congénitales (maladie d'OPPEINHEIM) et cette liste n'est pas close. (47 et 86)

L'hyperpyruvicémie de ces états pathologiques est discrète (une augmentation de l'ordre de 50 % par rapport aux valeurs témoins dans les observations citées par GOTO), elle peut exister à jeûn ou se révéler par une épreuve de charge en glucide, elle s'accompagne d'une hyperlactacidémie légère sans modification du rapport L/P. Dans certains cas la pyruvicémie se normalise par l'administration de la vitamine B1, dans d'autres cas, elle résiste à l'apport vitaminique, ce qui laisse penser que la

malnutrition et le déficit relatif en thiamine ne sont pas les seuls facteurs de cet hyperpyruvicémie et qu'un léger défaut de fonctionnement du cycle tri-carboxylique joue aussi probablement un rôle. La spasticité elle-même semble pouvoir entraîner une élévation pyruvique, celle-ci, à l'unanimité des auteurs, est secondaire aux conditions pathologiques et son existence somme toute assez banale, étant donné la disparité des cas de la pathologie musculaire où l'on peut la constater ou la mettre en évidence grâce aux épreuves de charges en glucides.

HYPERLACTATEMIES PAR HYPOXIES TISSULAIRES :

HUCKABEE a montré que l'inhalation d'un mélange gazeux pauvre en oxygène chez l'homme sain au repos provoque une hyperlactatémie pour un taux d'oxygène inférieur à 10 % du mélange, ce qui correspond à une saturation artérielle de 60 à 74 %, soit une PaO_2 de 32 mmHg (seuil critique approximatif). En fait, plus que la PaO_2 , c'est la tension d'oxygène tissulaire qui commande l'hyperlactatémie, elle peut être conservée malgré la baisse de la PaO_2 grâce à l'adaptation de la circulation périphérique ou à l'accroissement du coefficient d'extraction d'oxygène par les tissus, elle peut par contre s'abaisser au cours, par exemple, du choc hémorragique, de l'anesthésie générale, ou de l'administration des vaso presseurs, et dans ces cas, malgré une PaO_2 normale, la lactatémie augmente. (64)

N.M. GREEN trouve le lactate, le pyruvate et le rapport L/P élevés dans une trentaine de cas de cardiopathies cyanogènes avec shunt droit-gauche. Le seuil critique de la PaO_2 chez ces malades en hypoxie chronique, est de 60 mmHg environ. A partir de ce seuil, la lactatémie et le rapport L/P s'élèvent parallèlement à la baisse de la pression capillaire en O_2 . (49)

D.J. SEIBERT et Coll. constatent une hyperlactatémie et un rapport L/P élevé au cours des anémies chroniques d'étiologies variées, quand le taux d'hémoglobine pondérale est inférieure à 6g/100 mm1. L'hypoxie, d'après les auteurs, explique en partie ce phénomène et les réactions cardio-vasculaires à l'anémie y participent vraisemblablement (110)

KARASNOW et GORLIN étudient 65 sujets, dont 31 atteints d'insuffisance coronarienne par le catéthérisme du sinus coronaire. Le lactate et le rapport L/P sont significativement plus élevés chez les malades que chez les sujets sains, au repos, mais surtout à l'exercice et sous perfusion d'isoprotérénol. L'hyperlactatémie serait le témoin du métabolisme anaérobie du myocarde dans les coronarites. (71 bis)

HYPERLACTATEMIE DE L'ALCALOSE GAZEUSE :

L'un des mécanismes assurant la baisse des bicarbonates extra-cellulaires au cours de l'alcalose gazeuse est le passage du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire d'acide lactique formé par l'hypocapnie cellulaire. L'hyperlactacidémie est modéré dans les formes pures de l'hypocapnie et étroitement proportionnelle à l'élévation pyruvique, il n'y a pas d'excès lactique. L'acide lactique sanguin peut s'élever franchement au cours d'une alcalose gazeuse, on invoque dans ces cas certes la redistribution des ions lactate entre les secteurs intra et extra-cellulaires mais surtout :

- soit une hyperproduction lactique (stimulation de la glycolyse par l'alcalose, formation d'excès de lactate par hypoxie secondaire),

- soit une insuffisance de destruction lactique par suite de ralentissement du catabolisme pyruvique dans le cycle de KREBS par le défaut de CO₂ (carboxylation).

FIELD et Coll. rapportent deux cas d'enfants âgés de 2 ans 1/2 et 8 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et de leucémie lymphocytaire, où une hyperlactacidémie franche (10 à 12 meq/l) fut associée en période de rémission à l'alcalose respiratoire de plusieurs jours, sans aboutir à une acidose métabolique, le pH resta normal ou élevé. (41)

DESSETOR et Coll. rapportent deux cas chez l'adulte, l'un atteint d'encéphalopathie de Gayet Wernicke, l'autre de complications cérébrovasculaires de diabète, tous deux présentaient une lactacidémie considérable (10 à 15 meq/l), un pH artériel alcalin une PaCO_2 inférieure à 20 mmHg, une réserve alcaline effondrée et une SaO_2 à 100 %. L'administration de bicarbonates resta sans effet sur l'hyperlactacidémie et releva peu la réserve alcaline. L'inhalation d'un mélange d'air ou d'oxygène avec le CO_2 plusieurs heures par jour ramena la lactacidémie aux valeurs voisines de la normale et reconstitua la réserve de bicarbonates. Le premier malade guérit mais le second décéda au bout d'un mois d'évolution. Ce dernier avait un rapport L/P élevé et il présentait à l'autopsie des lésions cérébrales hémorragiques importantes, son hyperlactacidémie avait, d'après les auteurs, probablement une double cause : hypocapnie et hypoxie tissulaire par diminution des débits circulatoires. Les auteurs soulignent l'effet spectaculaire de l'inhalation de CO_2 sur l'hyperlactacidémie quel qu'en soit le mécanisme au cours de l'alcalose gazeuse, ils constatent par ailleurs que les taux élevés d'acide lactique n'ont à aucun moment entraîné d'acidose. (26)

Il faut souligner cette notion capitale que l'hyperlactacidémie même considérable, ne veut pas dire l'acidose lactique, afin d'éviter les erreurs de diagnostic ou les abus de langage qui risquent de se multiplier avec les possibilités offertes par les méthodes enzymatiques rapides de dosage de l'acide lactique.

LES ACIDOSES LACTIQUES :

En 1961, HUCKABEE (63) étudie la signification de l'hyperlactatémie de repos chez les malades hospitalisés. Un premier groupe de 96 malades atteints d'affections variées (telles que : polyomyélite, anémie de causes diverses, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance rénale avec ou sans urémie, cancers, états post-opératoires, intoxications à l'alcool méthylique et au paraaldéhyde, insuffisance respiratoire chronique, hépatite sévère) ; présente des chiffres dans les limites normales.

Un deuxième groupe de malades en acidose d'étiologie courante (insuffisance rénale grave, diabète), présentait une lactacidémie voisine des valeurs normales, ce qui suggère à l'auteur que l'acidose elle-même, c'est-à-dire la haute concentration en ions hydrogènes, n'est pas la cause de l'accumulation de lactate.

Un troisième groupe de malades présentait au repos une lactacidémie élevée atteignant les valeurs de 1 à 2 g/l. Parmi ceux-ci, certains avaient une hyperlactacidémie, un taux de bicarbonates abaissé, mais un pH pratiquement normal : donc ces malades n'étaient pas en acidose lactique, malgré une lactacidémie 5 à 10 fois, ou plus, de la normale. D'autres malades présentant un excès d'acide lactique non expliqué par l'élévation pyruvique étaient en acidose (pH entre 7,32 à 7,22). Chez certains de ces malades en acidose, l'auteur retrouve une des causes habituelles d'anoxie anoxémique, et une oxygénation correcte fait disparaître l'accumulation lactique. Chez 9 malades, présentant des chiffres d'acide lactique les plus élevés, et une acidose marquée, (pH entre 7,34 et 6,92, réserve alcaline effondrée) aucun processus hypoxique n'est retrouvé de même que la recherche d'une autre cause et l'enquête soigneuse des médicaments reçus sont restés négatives.

Ces 9 patients étaient atteints de maladies sans point commun apparent entre elles : polyomyélite 4 cas (dont 3 sous respirateur artificiel, 1 avec foyer pulmonaire streptococcique) - infarctus du myocarde 1 cas - ulcère peptique post-gastrectomie avec hémorragie gastro intestinale 1 cas - insuffisance cardiaque d'origine mitrale 1 cas - pneumonie ou infarctus pulmonaire 1 cas - Les limites extrêmes des chiffres observés étaient 6 à 25 meq/l pour le lactate, -0,5 à 2 meq/l pour le pyruvate - 4 à 18 meq/l pour excès lactique - 10 à 27 meq pour le rapport L/P - la saturation artérielle en oxygène se situait entre 90 à 100 % ; certains paraissaient guéris de leur affection et devaient prochainement quitter l'hôpital. Le premier signe clinique d'alarme était une hyperpnée avec une tachypnée plus ou moins dyspnéisante avec parfois une légère cyanose ; puis s'installaient :

l'asthénie, l'obnubilation conduisant rapidement au coma et à l'issue fatale en l'espace de quelques heures, ou de quelques jours, (12 jours maximum). L'autopsie n'a révélé aucune lésion particulière. HUCKABEE pense que ces 9 malades avaient développé, pour une raison indéterminée, une hypoxie tissulaire (SaO_2 étant normale) peut-être par défaillance circulatoire périphérique progressive.

Il ressort clairement des travaux d'HUCKABEE que :

a) - si les hyperlactatémies sont assez fréquentes, les acidoses lactiques sont très rares et de pronostic redoutable. La découverte d'une hyperlactatémie au cours d'une alcalose gazeuse par exemple, risquerait en l'absence de mesure de pH sanguin de conduire au diagnostic erroné d'acidose lactique. La distinction entre l'hyperlactacidémie et l'acidose lactique paraît une notion capitale.

b) - la notion d'excès lactique proposée par HUCKABEE sur des bases physiologiques reste valable en pathologie et son existence semble indiquer une hypoxie tissulaire quel qu'en soit le vrai mécanisme.

c) - il existe des hyperlactacidémies sans cause apparente, dites "essentiellles" ou "spontanées" et des hyperlactacidémies secondaires à des circonstances pathologiques précises ; mais l'opposition entre ces deux formes ne doit pas être absolue.

ACIDOSES LACTIQUES SECONDAIRES :

Les étiologies des acidoses lactiques ont fait l'objet de nombreux travaux et leur liste n'est certainement pas close. Parmi elles, les hypoxies tissulaires et les atteintes hépatiques semblent constituer deux cadres précis correspondant en gros aux deux mécanismes fondamentaux de l'hyperlactacidémie : excès de production et défaut d'utilisation lactique, mais aucun d'eux n'est le seul responsable de l'évolution de l'acidose lactique et se complique tôt ou tard du deuxième facteur.

ACIDOSES LACTIQUES DES HYPOXIES TISSULAIRES :

La baisse de la tension d'oxygène tissulaire, qu'elle soit secondaire à une insuffisance respiratoire (maladies pulmonaires aiguës, poussées d'insuffisances respiratoires chroniques, traumatismes thoraciques importants), ou à une défaillance circulatoire (insuffisance cardiaque d'étiologies variées, états de chocs post-hémorragiques, post-opératoires ou neurologiques) entraîne une hyperlactacidémie qui peut conduire, si l'hypoxie n'est pas jugulée, à une acidose métabolique sévère.

WANG et Coll. ont étudié les relations de la lactacidémie avec les acidoses du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR). Au cours de ce syndrome, chez 31 nouveau-nés, la chute de la PaO₂ s'accompagne d'une hyperlactacidémie qui peut atteindre 13 meq/l en même temps que le rapport L/P s'élève jusqu'à 36. L'acide lactique constitue 20 à 90 % d'excès d'acides fixes chez ces malades. Ces chiffres sont plus élevés chez les nouveau-nés en détresse, respirant de l'air, que chez ceux à qui on administre de l'oxygène. L'élévation du pH sanguin grâce à la perfusion de bicarbonates et de glucose ne modifie ni le taux de lactacidémie, ni le rapport L/P quand l'acidose est marquée.

Au stade avancé de SDR, l'oxygénothérapie élève la PaO₂, mais n'empêche pas l'hyperlactacidémie, probablement à cause de la diminution de débit de perfusion tissulaire ou peut-être à cause d'une anoxie histo-toxique, concluent les auteurs. (123)

PERETZ et Coll. (92) ont étudié l'hyperlactacidémie des syndromes de choc d'étiologie variée (infarctus du myocarde, hémorragie, accidents cérébraux vasculaires, septicémies, etc...) chez 52 malades :

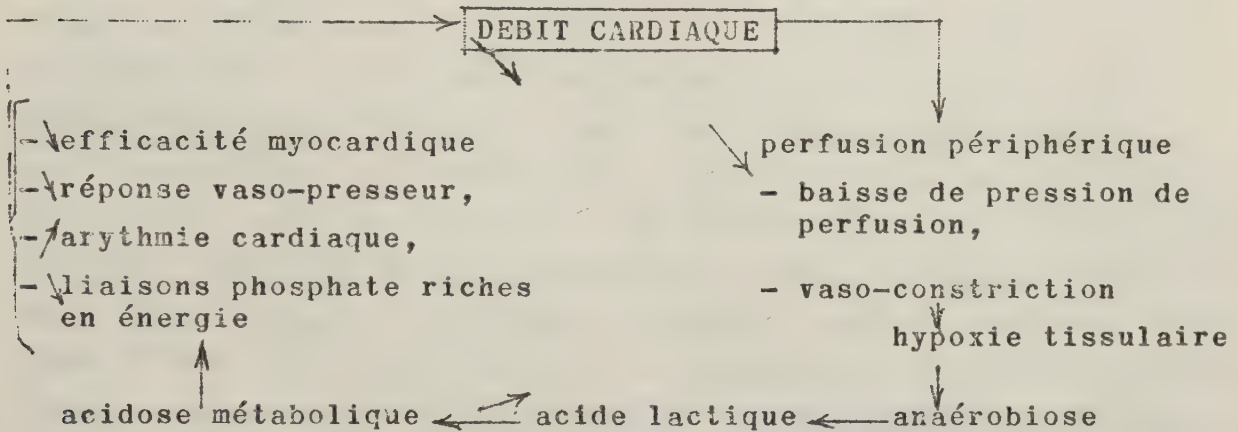
- saturation artérielle d'oxygène (entre 83 à 92 %) n'a pas de corrélation avec la sévérité du choc,
- concentration lactique est un facteur pronostic : un seul malade sur 18 avec une hyperlactacidémie artérielle supérieure à 300 mg/l a survécu,

- pression artérielle systolique, semble peu fidèle pour porter un pronostic évolutif et ses variations ne sont pas parallèles à celles de la lactacidémie,
- existence d'un rapport L/P franchement élevé et persistance d'hyperlactacidémie sous traitement anti-choc constituent des éléments de pronostic péjoratifs, malgré la correction du pH sanguin.

On savait depuis longtemps que les chocs sévères s'accompagnent d'une acidose métabolique dont l'acide lactique est l'une des principales causes. Cependant, on pensait classiquement que le degré de la lactacidémie était proportionnel à la chute de la pression artérielle systolique. Des travaux récents ont souligné une notion fondamentale : l'hyperlactacidémie des chocs est due à l'hypoxie tissulaire provoquée par l'insuffisance des débits circulatoires tissulaires périphériques ; cette insuffisance périphérique est le vrai signe d'alarme au cours des chocs et elle peut être détectée par la mesure de la lactacidémie artérielle, celle-ci peut être élevée alors que la pression systolique est normale, voire élevée.

La formation d'un excès de lactate, l'indice valable de l'hypoxie tissulaire dans les états de choc, est un élément de mauvais pronostic ; un travail de BRODER & WEIL (11) indique un excès de lactate de 400 mmg/lit comme élément d'un pronostic fatal. Mais les chiffres encore une fois n'ont de valeur que comparés à des chiffres-témoins, lesquels varient légèrement d'un travail à l'autre. On peut retenir néanmoins que l'hyperlactacidémie des syndromes de choc est d'origine hypoxique ; elle possède une double valeur diagnostique et pronostique.

Le schéma suivant emprunté à PERETZ et Coll. résume la physiopathologie de l'acidose lactique des états de chocs hypotensifs.



Ce schéma reste valable pour les acidoses lactiques décrites dans les suites opératoires. Mais ici d'autres facteurs peuvent également intervenir :

- circonstances favorables tenant au terrain : le jeûn absolu prolongé, l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance cardiaque, les cirrhoses et les nécroses hépatiques,
- circonstances liées à l'anesthésie et à l'intervention :
l'arrêt cardiaque traité avec massages externes, les circulations extra corporelles où plusieurs cas d'acidose lactique sévère ont été rapportés (faible débit de certains appareils, sang conservé longtemps ou provenant de donneurs hypoglycémiques, hypothermie associée à la circulation extra-corporelle) l'anesthésie à l'éther, (76)
- Ischémies localisées par garrot, par embolie artérielle ou infarctus mésentérique : suivies de reprise de la circulation dans les territoires ischémiés,
- rôle adjoint des perfusions de noradrénaline.

LE RÔLE DU FOIE DANS LA PATHOGENESE DE L'ACIDOSE LACTIQUE (5)

Si le muscle et les erythrocytes constituent les principales sources de l'acide lactique de l'organisme, le tissu hépatique est le principal utilisateur de cet organo-acide. On a pu calculer que le foie d'un homme normal peut épurer le sang de 5 grammes de lactate en 30 mn, soit une cléarance théorique de 240 grammes/jour. Il semble que la quantité de lactate utilisée par le foie soit de l'ordre de 100 grammes/jour chez l'homme normalement nourri et de 400 grammes/jour chez les sujets à jeûn. Ce sont là des valeurs théoriques calculées à partir des taux obtenus chez le rat. Les sujets atteints d'affections hépatiques utilisent plus lentement leur lactate endogène et tolèrent peu le lactate exogène. L'hyperlactacidémie a été signalée au cours de nombreuses affections hépatiques aiguës. Par ailleurs, on sait que certains facteurs peuvent diminuer le pouvoir hépatique d'épuration du lactate, voire l'annuler et le remplacer par une production lactique :

- hypocapnie (vaso-constriction splanchnique et hypoxie secondaire),
- pH alcalin (stimulation de la glycolyse),
- actions médicamenteuses (biguanidine) et toxiques (alcool qui augmente le potentiel réducteur),
- le pH acide (tout au moins in vitro).

On conçoit que le foie puisse jouer un rôle certain dans la pathogenèse de l'acidose lactique étant donné son rôle épurateur essentiel et de nombreux facteurs qui l'influencent. Dans le choc expérimental, le foie est en mesure d'épurer "l'excès de lactate" du sang délivré par la veine porte, mais lorsque l'anoxie se prolonge, la captation diminue, elle peut devenir nulle et finalement être remplacée par une production locale, la concentration lactique dans la veine sus-hépatique devient alors supérieure à celle du sang de la veine porte.

PEBRET & Coll. (91) rapportent 5 cas d'acidose lactique sévères. Chez 3 d'entre eux, l'absence d'état de choc et de toute cause apparente d'anoxie lors de l'installation du syndrome, permet aux auteurs de les ranger dans le cadre de l'acidose lactique dite "spontanée", les signes cliniques et biologiques d'une atteinte hépatique précèdent l'apparition de l'acidose. Chez les 2 autres, l'existence d'un état de choc lors de l'admission ne permet pas de faire d'emblée la distinction entre une acidose secondaire à l'anoxie tissulaire et une acidose lactique idiopathique parvenue au stade terminal. Une hyperventilation intense s'associe au tableau clinique dans les 5 cas : dans 3 cas, elle apparaît brutalement et semble liée à un phénomène aigu (embolie pulmonaire 1 cas, accidents vasculaires cérébraux 2 cas). La détermination du lactate, du pyruvate et de l'excès de lactate dans les territoires veineux sus-hépatiques, cave supérieure, fémorale, effectuée dans 3 cas démontre la défaillance des processus de captation et de catabolisme du lactate par le foie. La correction de l'acidose par des alcalinisants, l'administration de bleu de méthylène ou l'oxygénothérapie hyperbare n'entraînent qu'une amélioration passagère et n'empêchent pas l'issue fatale. L'autopsie met en évidence dans les 5 cas, une nécrose hépatique étendue centro-lobulaire ou péri-lobulaire. Les auteurs suggèrent que l'hyperproduction de lactate par hypocapnie aboutit à une acidose lactique irréversible lorsque les processus de captation et de destruction hépatiques sont abolis par une lésion préalable ou concomitante.

Dans la pathogénèse de l'acidose lactique du diabète, à côté de l'athéro sclérose et de l'ischémie chronique focale ; causes d'hypoxie tissulaire et de production lactique excessive, la diminution de l'épuration hépatique de lactate semble jouer un rôle certain : cirrhose, hépatite sévère, alcoolisme, biguanide, constituent des facteurs qui diminuent ou annulent la captation hépatique du lactate. (20, 21 et 23)

Parmi les 46 cas d'acidose lactique rapportés par TRANQUADA (120), 11 présentent une affection hépatique sévère, et dans les 14 cas d'acidose lactique idio-pathique du même rapport, 6 ne sont pas diabétique - parmi ces derniers, 5 présentent des causes d'hyperventilation (état septique - grossesse - anémie) coexistant avec des lésions hépatiques sévères. De même dans l'un des 2 cas d'acidose lactique retenu par WATERS (124) comme "idiopathique", il existe une nécrose hépatocellulaire. Dans 2 cas de leucémie en poussée rapportés par FIELD et Coll. une atteinte hépatique sévère est considérée comme le facteur dominant de l'acidose lactique observée (41)

Ainsi les lésions hépatiques étendues qui réduisent l'utilisation de lactate quand elle s'associe à l'augmentation de la production lactique (hypoxie, hyperventilation) constituent l'un des mécanismes du déclenchement de l'acidose lactique. L'atteinte hépatique doit être suspectée devant une acidose lactique qui apparaît comme "spontanée".

ACIDOSE LACTIQUE SPONTANEE (63, 120, et 124)

Le tableau clinique est plus net dans la forme "essentielle" parce qu'il n'est pas masqué ou modifié par une cause apparente (telle que collapsus, asphyxie).

Il s'agit d'une acidose sévère révélée parfois par une dyspnée type KUSSMAUL, ailleurs par une hyperpnée avec tachypnée plus ou moins importante. Le malade se plaint de fatigue, présente des troubles de conscience à type d'obnubilation qui peuvent s'aggraver rapidement et aboutir au coma.

L'acidose se traduit par l'abaissement très rapide du pH et l'effondrement des bicarbonates. Elle s'accompagne d'un trou anionique : la somme des 2 principaux cations (Na^+ + K^+) exprimée en meq est normalement égale à la somme des principaux anions (Cl^- + CO_3H^- + protéines), les protéines étant supposées égales à 12 meq/l, un déficit de ces anions principaux peut apparaître : c'est le trou anionique. Sa constatation en l'absence des anions

cétoniques (acidose diabétique) et de certains anions minéraux (SO_4 et PO_4 dans l'acidose rénale) doit faire doser l'anion lactate. En effet, la certitude diagnostique devant une acidose métabolique apparemment sans cause, est acquise par le dosage spécifique de l'acide lactique dans le sang, de préférence par les méthodes enzymatiques.

L'acidose lactique est une acidose intra et extra cellulaire du fait de la diffusion aisée de l'acide lactique à travers la membrane cellulaire. Le PK de l'acide lactique (3,86) est très bas et il se dissocie rapidement en lactate et en ion H^+ , chaque molécule formée se traduit donc instantanément par un gain d'un ion H^+ que le bicarbonate accepte en se transformant en CO_2 et H_2O : acide plus faible. La diffusion facile de l'acide lactique et sa dissociation rapide expliquent la résistance de cette acidose à l'alcalinisation. Si la cause de l'hyperlactacidémie persiste, les ions H^+ continuent à être déversés dans le plasma et le bicarbonate ne fait que gagner du temps. Par contre, la disparition de l'hyperlactacidémie s'accompagne de l'interruption du flot d'ions H^+ déversés dans le plasma, elle constitue par conséquent la seule mesure thérapeutique efficace.

L'acidose peut être variable : parce que le lactate transformé en pyruvate est métabolisé par les tissus qui l'utilisent ou parce que le mécanisme rénal élève les bicarbonates et abaisse le chlore plasmatique.

Dans les formes secondaires, un grand choc hypovolémique, un coma diabétique, ou une diarrhée aiguë peuvent camoufler le tableau biologique. Dans la forme dite essentielle, la perte digestive d'ions H^+ (par vomissements importants) peut compenser l'acidose, et c'est par le calcul du trou anionique que l'on peut démasquer l'acidose lactique.

WATERS - qui a décrit les caractéristiques de l'acidose lactique à propos de deux cas d'acidose "spontanée", pense que le développement soudain d'une acidose métabolique sévère comportant : un large trou anionique, une résistance à l'alcalinisation, une variation rapide des bicarbonates plasmatiques, constitue un tableau évocateur de l'acidose lactique "essentielle" (124)

TRANQUADA et Coll. - dans une étude récente ont rapporté 46 cas d'acidose lactique avec une mortalité globale de 39 cas. Les facteurs étiologiques les plus fréquemment rencontrés sont : diabète, affection hépatique grave, infections sévères, insuffisances cardio-vasculaires ou respiratoires, pancréatites aiguës, mais plusieurs facteurs co-existent souvent. Si dans la plupart des cas (32) le tableau correspond à un stade final d'une maladie sévère, dans 14 cas l'acidose lactique apparaît comme "primitive", se développe soudainement alors qu'aucun processus pathologique évident ne laissait prévoir une telle évolution.

On peut penser que toutes les affections sévères théoriquement génératrices d'un excès de production de lactate ou d'un défaut de son utilisation, n'entraînent pas d'acidose lactique même au stade préagonique et que par ailleurs, l'acidose lactique n'implique pas forcément la présence d'une cause pathologique grave évidente. Il est vraisemblable que l'acidose lactique secondaire et celle en apparence idiopathique ont toutes deux la même pathogénèse : la rupture de l'équilibre entre la production de l'acide lactique et son utilisation par l'organisme (notamment le foie). TRANQUADA suggère que certains sujets peuvent avoir une tendance anormale acquise ou congénitale à accumuler de l'acide lactique, et il est probable que certains facteurs préexistants (acidose métabolique ou respiratoire, altération des mécanismes respiratoire ou rénal de l'équilibre acido-basique, état de décompensation cardiaque ou respiratoire) facilitent l'accumulation lactique, de même que des facteurs toxiques : médicamenteux (salicylate, bignanide, isoniazide (32)) ou microbiens (toxines).

Les formes secondaires et idiopathiques de l'acidose lactique, expressions cliniques probables d'un même mécanisme physiopathologique ont aussi en commun leur pronostic redoutable, celui des formes dites spontanées paraît cependant plus grave par rapport aux formes secondaires où la levée de l'étiologie peut aboutir à la guérison.

TRAITEMENT DE L'ACIDOSE LACTIQUE (63, 120 et 124) :

La correction de l'anoxie tissulaire est une étape essentielle : traiter un état de choc par une réanimation cardiovasculaire adaptée, assurer une ventilation respiratoire efficace ; ce sont là les deux gestes dont l'efficacité intervient décisivement dans le pronostic. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'hypoxie tissulaire peut être levée par un débit de perfusion tissulaire satisfaisant, que les vaso-presseurs (noradrénaline, métaraminol) qui agissent par vaso-constriction, maintiennent certes une pression artérielle systolique correcte, mais favorisent l'hypoxie et stimulent la production de l'acide lactique. De même la réanimation respiratoire ne doit pas conduire à une hyperventilation qui pourrait, du fait de l'hypocapnie, accroître l'hyperlactacidémie. L'utilisation de l'oxygène hyperbare chez les malades présentant une anoxie tissulaire paraît un geste logique et parfois efficace.

L'Alcalinisation, thérapeutique essentielle mais d'attente, destinée dans les formes sévères à maintenir le pH sanguin dans les limites compatibles avec la vie, l'alcalinisation doit être massive et rapide, indépendamment du traitement étiologique :

- le bicarbonate de soude : peut être utilisé à dose massive sous forme de perfusion intra-veineuse, de sérum bicarbonaté. Le contrôle répété du pH et de la réserve alcaline, sont nécessaires parce que la résistance à l'alcalinisation peut disparaître de façon inexplicable et rapide, l'acidose laissant place à l'alcalose métabolique. De même une déplétion potassique, une oligurie ou autres facteurs limitant l'excrétion rénale du surplus de bicarbonate, doivent être détectés et faire modifier la thérapeutique.

- le lactate de soude : alcalinisant puissant peut théoriquement être utilisé sans inconvénient : l'acidose lactique est en réalité due à l'excès des ions H plutôt qu'à l'excès des ions lactate. Cependant, WATERS, SCHWARTZ et TRANQUADA, déconseillent cet apport supplémentaire en lactate.
- le T.H.A.M. : peut être administré avec efficacité comme dans les autres acidoses métaboliques.
- la dialyse péritoniale : utilisée dans quelques cas, en remplaçant le lactate de soude des solutés par l'acétate n'a pas montré plus d'efficacité que l'alcalinisation par la voie intraveineuse.

La thérapeutique à visée physiopathologique - Dans l'acidose lactique, dite spontanée, en l'absence des causes d'hypoxie et malgré une saturation artérielle d'oxygène normale, il existe dans toutes les observations rapportées un "excès de lactate" qui suggère un défaut de mécanisme intrinsèque de l'oxydation cellulaire : on peut théoriquement réduire le lactate dans le système lactate/pyruvate = $K \frac{(DPNH)H}{(DPN)}$ - en diminuant les potentiels réducteurs DPNH par un agent accepteur d'ions hydrogènes. La disparition de l'excès d'ions lactates s'accompagne de celle de l'excès d'ions hydrogènes, causes d'acidose.

HUCKABEE constate que le bleu méthylène injecté préalablement au chien anesthésié soumis à l'hypoxie, prévient l'acidose lactique. TRANQUADA a utilisé le bleu de méthylène à la dose de 1,5 à 5 mg/kg de poids dissout dans un sérum physiologique ou dans un soluté alcalin en perfusion intraveineuse continue. 5 malades ont été traités - chez 4, l'auteur constate une diminution ou une disparition du lactate en excès par une baisse significative de la lactacidémie et une élévation de la pyruvicémie. Mais ces résultats étaient transitoires (66 et 121). Si le bleu de méthylène ne résout pas le problème thérapeutique, son utilisation paraît à l'auteur, un adjuvant souhaitable et utile. Son mécanisme d'action ne semble pas être la stimulation directe de chaîne oxydative

intra mitochondriale, l'augmentation du pyruvate au stade initial du traitement suggère plutôt l'un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- a) - l'oxydation du DPNH directement, ou indirectement, par l'intermédiaire de la diaphorase,
- b) - l'oxydation directe de TPNH, le TPN oxydant le DPNH directement, ou par l'intermédiaire d'une réaction de trans-déhydrogénation,
- c) - la stimulation de l'une des voies de transport d'hydrogène, tel que le système de la beta hydroxybutyrique déhydrogénase facilitant le transfert d'hydrogène du DPNH au système oxydatif intra-mitochondrial.

En résumé, l'alcalinisation constitue la thérapeutique de base de l'acidose lactique, mais le succès dépend de la suppression de l'hypoxie tissulaire dans les formes secondaires et de la découverte et du traitement de l'anomalie physio-pathologique dans les formes dites idiopathiques, qui paraissent avoir un pronostic nettement plus grave.

ACIDOSES LACTIQUES CONGENITALES

En 1962, A.F. HARTMANN et Coll. publiaient la première observation de ce nouveau syndrome chez une fillette de 4 mois.

Ce syndrome se caractérise par la coexistence :

- d'une hyperlactacidémie généralement importante et inexpliquée par une cause habituelle telle qu'une malformation cardiovasculaire pouvant être responsable d'une hypoxie chronique, qu'une broncopneumopathie sévère entraînant une hyperlactacidémie par anoxie comme par hyperventilation, et qu'une glycogénose.
- d'une acidose métabolique sévère dont les causes connues sont exclues : déshydratations aiguës, acidoses rénales, acidoses diabétiques, erreur innée du métabolisme protidique, glycogénose hépatique.

L'acidose métabolique du prématuré due à l'utilisation du lait acidifié par le lactate et dont plusieurs cas ont récemment été décrits par GOLDMAN (48) est à éliminer de ce cadre par le terrain, le facteur diététique, et par la bénignité de l'évolution

Depuis l'observation d'HARTMANN, 8 nouveaux cas de ce syndrome ont été décrits par : NORDIO (1963), ISRAELS (1964), ERICKSON (1965), SCHARER (1967), et HAWORTH (1967).

Les deux cas de WORSLEY sont des encéphalopathies nécrotiques subaiguës et leur appartenance aux acidoses lactiques congénitales ne semblent pas prouvée.

Un dixième cas a été rapporté par PETEL & COLL. à la SOCIÉTÉ DE PÉDIATRIE DE PARIS, mais il n'a pas encore été publié à cette date. (54)

Après avoir revu la littérature et rapporté un nouveau cas, nous essaierons de dégager les caractères cliniques de la maladie et d'en discuter les hypothèses pathogéniques.

Il s'agit d'une fille née au terme d'une grossesse normale, pesant 2,500 Kg à la naissance. Les parents sont bien portants, leur premier enfant est décédé à la suite d'un traumatisme obstétrical. Leur deuxième enfant, soeur aînée de la patiente est normale à l'âge de 3 ans.

L'enfant présente une respiration anormale dès les premières semaines de la vie. Elle a été hospitalisée à quatre reprises pendant les deux premiers mois et, à chaque fois, elle a été traitée par de l'oxygène et une réhydratation parentérale ; elle a été transfusée une fois à cause d'une anémie. Une hépatosplénomégalie a été signalée dès cet âge.

A l'âge de 3 mois et 20 jours, elle a présenté une dyspnée "asmatiforme" nécessitant une nouvelle hospitalisation pendant laquelle l'hépatomégalie et une splénomégalie modérée ont été retrouvées ; les clichés thoraciques ont montré une bronco-pneumonie et l'ionogramme sanguin a mis en évidence une acidose : le pH = 7,31 et la réserve alcaline = 25 meq suggérant une acidose gazeuse. La lactacidémie a été trouvée élevée (9,5 meq/l). Les semaines suivantes, l'infection pulmonaire guérit, mais, malgré cela l'enfant reste polypnéique, ne prend pas de poids, vomit et son pH sanguin reste bas (7,18 à 7,26), la lactacidémie élevée (9,7 à 15 meq/l), la réserve alcaline entre 19,5 à 25,6 meq/l. Une anémie à nouveau constatée nécessite deux transfusions.

A l'âge de 4 mois 1/2, l'acidose métabolique persiste (pH = 7,23 - RA = 7,7) et la lactacidémie est de 18 meq/l. Un traitement par le bicarbonate de soude est entrepris d'abord par la voie intraveineuse puis par os aux doses progressivement croissantes, jusqu'à 12 meq/kg/jour ; et pendant les deux mois suivants, la RA se situe entre 20 et 28 meq/l et le pH sanguin oscille entre 7,15 et 7,35.

A l'âge de 9 mois 1/2, le bicarbonate est remplacé par le citrate de soude. Trois jours plus tard, la respiration devient bruyante et apparaissent des spames laryngés et bronchiques cédant à l'injection du calcium. Le citrate est arrêté et remplacé à nouveau par le bicarbonate. A partir de cette date, l'histoire clinique se résume par des crises de dyspnée qui évoquent les manifestations tétaniques. Elles comportent : l'accélération du rythme respiratoire, une expiration sifflante, s'accompagnant ou non de stridor laryngés, une légère cyanose ou au contraire, pâleur intense. Pendant ces crises, l'enfant est consciente ou obnubilée, ses pouls périphériques restent normaux ou faibles, confinant au tableau de colapsus à deux reprises. Elles sont déclenchées : soit spontanément, soit à l'occasion des cris et des pleurs au moment des prélèvements sanguins ou au moment des repas : soit par une infection respiratoire (une fois) ou intestinale (une fois) ou encore par l'utilisation d'un collutoire contenant de l'adrénaline (une fois). Ces crises sont enrayées par le bicarbonate et le gluconate de calcium intraveineux et le sulfate de magnésium se montre efficace pour certaines d'entre elles. Elles sont fréquentes à l'âge de 10 mois (7 crises) la période où le pH atteint les valeurs les plus basses (jusqu'à 6,98). Elles s'espacent ensuite et l'enfant fait une à deux crises par mois et elle reçoit du gluconate de calcium quotidiennement à partir de 12 mois. Les auteurs attribuent ces manifestations tétaniques à la baisse du calcium ionisé provoquée par l'hyperlactacidémie. Celle-ci subit des fluctuations horaires importantes et sa courbe évolutive montre dans l'ensemble une tendance nette à la régression (lactacidémie entre 5 à 7 meq/l à partir de 2 ans) en même temps que l'on note une baisse en besoin de tampon bicarbonate.

Cette enfant avait un aspect mongoloïde, elle présentait un retard psycho-moteur compatible avec un mongolisme, cependant d'après SCHARER, la trisomie n'a pas pu être confirmée et cette arriération mentale et motrice semble la conséquence de la maladie, ou tout au moins elle ne semble pas avoir une autre cause apparente. D'après SCHARER, elle est décédée à l'âge de 3 ans 1/2.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

- I - Système lactate-pyruvate -
 - pyruvicémie très élevée : 36 à 120 mg/l
 - lactacidémie veineuse lors de l'activité musculaire s'élevant de 520 mg/l à 2.040 mg/l (témoin : de 150,5 à 309,5)
 - LDH : isosyme H anormalement élevé dans le muscle.
- II - Causes d'hypoxie - éliminées, SaO₂ normale.
- III - Glycolyse -
 - glycémie, épreuves à l'adrénaline, au galactose et au glucagon : sans particularité,
 - taux de la glycolyse du sang total hépariné augmenté par rapport aux témoins.
- IV - Lipides -
 - Cétonurie absente.
- V - Protides - Amino acidurie normale
- VI - Cycle de KREBS -
 - taux de l'acétylation du sulfanilamide diminué par rapport aux témoins, même sous le traitement au penthoténate de calcium (réduction de l'activité de l'enzyme condensant ?)

- citratémie normale, mais l'administration du sang citraté a provoqué une aggravation rapide (bloc du cycle en aval du citrate ?)

VII - Biopsies -

- musculaire : glycogène de structure normale mais quantitativement élevée (3,5 %) - Activité de la phosphorylase musculaire élevée (2 fois de la normale),
- hépatique glycogène en quantité diminuée - activité de la glucose 6 phosphatase anormalement élevée, - grande quantité d'hémosidérine dans les espaces portes.

VIII - Rein -

- fonction d'acidification et d'amoniogénèse normales,
- lactaturie = 5,69 g/l d'urine

IX - Divers -

- Na, Cl, K plasmatiques normaux - protéinémie normale - calcémie signalée à 138 mg/l à l'âge de 7 mois (calciurie = 36 mg/l)

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

I - Régime pauvre en glucides -

II - Charges en thiamine et en pentothénate de calcium -

Aucun résultat.

NORDIO & COLL. (1963)

C'est un nouveau-né de sexe masculin, né au terme d'une grossesse normale, sans signe de souffrance néo-natale par un accouchement aux forceps, il pesait 3 kilos à la naissance. L'apparition soudaine des épisodes de polypnée motive l'hospitalisation à l'âge de 10 jours. Il est déshydraté, sa respiration est du type Kussmaul, non expliquée par une anomalie clinique ou radiologique cardio-pulmonaire. L'acide lactique est dosé au 16^e jour de la vie devant : la persistance d'une réserve alcaline basse (11 à 12 meq/l), un pH urinaire franchement acide (le pH sanguin n'a pas été mesuré dans cette observation pour des raisons techniques) sans cause digestive (diarrhée) ou métabolique (diabète). La lactacidémie est élevée à 612 mg/l puis à 1.035 mg/l posant le diagnostic de l'acidose lactique congénitale dont l'évolution sera suivie pendant 9 mois.

Le premier mois, l'alimentation se fait par un lait artificiel acidifié (ELEDON) que les auteurs suspectent d'être facteur favorisant l'hyperlactacidémie et qu'ils remplacent à la fin du premier mois par un lait non acidifié.

Entre le deuxième et le septième mois, la lactacidémie est moins élevée que pendant le premier mois et elle montre une tendance à la régression (taux variant entre 300 et 800 mg/l). Une diminution transitoire correspond à la période où entre le deuxième et le troisième mois un traitement par la Co-carboxylase associé au pentothénate de calcium a été tenté. Entre le cinquième et le sixième mois, la lactacidémie se normalise et cette normalisation coïncide avec l'apport de glucose 6 phosphate et de fructose 6 phosphate dans le régime. Le sixième mois, un nouvel essai diététique pendant deux semaines à base d'un lait acidifié entraîne : agitation, soif, arrêt de croissance pondérale, et une nouvelle élévation de la lactacidémie ; l'ensemble de ces troubles disparaît et la lactacidémie baisse à la suppression du lait acidifié. La RA reste dans les limites inférieures normales et la chlorémie est normale ou parfois élevée.

Le deuxième mois, l'enfant est jugé en bon état général, il est nourri au lait de vache, la réserve alcaline et la chlorémie sont normales, la lactacidémie est à 513 mg/l.

Le développement pondéral semble normal (7,500 Kg à 6 mois) son développement statural et psychomoteur n'a pas été mentionné dans l'observation, mais l'on sait cependant que le fond d'oeil, l'électroencéphalogramme et la radiographie du crâne sont normaux. De même, l'ECG, l'EMG, sont sans anomalie. Les auteurs n'indiquent pas s'il y a eu une thérapeutique alcalinisante.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

- I - système lactate-pyruvate :
 - pyruvicémie élevée le 1er mois : entre 30 à 40 mg/l ; dans les limites normales à partir du 2e mois.
 - LDH : taux sérique normal.
- II - causes d'hypoxie : éliminées.
- III - glycolyse :
 - glycémie normale
 - épreuves : adrénaline : diminution nette de la lactacidémie
 - : HGP : diminution légère de la lactacidémie,
 - : insuline : élévation de la lactacidémie puis retour au taux de base.
 - glycolyse in vitro des hématies : semblement identique à celle des témoins.
 - glycogène des hématies : quantité normale.
 - aldolase sérique augmentée.
 - glutathion érythrocytaire normale.
- IV - lipides : lipémie, cholestérolémie normales.
- V - protides : protéinémie, électrophorèse, immunoelectrophorèse, aminoacidémie, aminoacidurie, test au tryptophane : résultats normaux.

- VI - cycle de KREBS :
- citratémie normale,
 - citraturie de deux heures avant et après une perfusion de pyruvate (30 mg/kg) ; pas de variation significative,
 - élimination urinaire/24 heures :
 - . de citrate,
 - . de alphacétoglutarate } inférieure à la normale.
 - . de pyruvate, - à la limite inférieure normale.
 - . diminution des rapports : citrate/pyruvate et alphacétoglutarate/pyruvate.
- VII - biopsie hépatique et musculaire :
- histo chimie : absence de la succinodéhydrogénase hépatique et musculaire, diminution légère des phosphatases acides et alcalines,
 - glycogène musculaire et hépatique : quantitativement normal.
- VIII - Rein :
- acidité titrable des urines, cléarence des ions H concentration tubulaire, cléarence glomérulaires, l'U.I.V. : résultats normaux.
- IX - Divers : transaminases sériques, calcémie, phosphorémie phosphatase alcaline sérique : normaux.

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- glucose 6 phosphate et fructose 6 phosphate donnés à l'âge de 4 mois et 10 jours et pendant une durée d'un mois : la lactacidémie devient normale pendant 2 semaines.
- pentothénate de calcium : Après une dose unique de 100 mg on constate une diminution nette de la lactacidémie pendant 24 H sans modification significative de la pyruvicémie ; mais un traitement continu de plusieurs jours par le pentothénate seul puis associé à la cocarboxylase n'entraînent qu'une diminution transitoire de la lactacidémie.

Ces auteurs ont rapporté trois cas dans la même famille d'Indiens de l'Amérique du Nord : famille P., dont voici le résumé de l'histoire clinique et biologique.

Parents : le père de 59 ans est bien portant, la mère âgée de 40 ans est très obèse. Leur lactacidémie et pyruvicémie sont normales.

Fratricie : il y a 12 enfants dans cette famille : 6 sont décédés parmi lesquels 5 ont présenté une même symptomatologie d'après la description de la mère : une respiration rapide, des crises convulsives, des épisodes de perte de conscience et dans certains cas toux et vomissements. L'âge du décès de ces 5 enfants est le suivant : le premier (garçon) à 16 mois, le second (fille) à 5 mois, le troisième (garçon) à 18 mois, le quatrième (garçon) à 3 mois et le dernier, neuvième enfant de la famille, à 6 mois.

Le 6ème enfant (fille) est décédée à l'âge de 6 mois dans un tableau différent des précédents. Le diagnostic d'hospitalisation a été gastéro-entérite et pneumonie.

3 enfants de cette famille sont bien portants et apparemment sans retard mental. Il s'agit du 5e (garçon) 16 ans - du 7e (fille) 12 ans et du 8e (garçon) 10 ans.

Les 3 derniers enfants de la famille ont fait l'objet de ces deux publications :

- le 10ème (R.P. = fille) est le premier cas d'Israëls
- le 11ème (C.P. = garçon) est le premier cas d'Haworth
- le 12ème (J.P. = garçon) est le deuxième cas d'Haworth.

PREMIER CAS D'ISRAELS : R.P.

Cette enfant aurait eu quelques crises convulsives avant l'âge de 8 mois.

Hospitalisée à l'âge de 8 mois 1/2 pour une pneumopathie, elle est obèse (poids = 12,1 kilos), mesure 65 cm et son périmètre cranien est de 46 cm, ne s'assied pas seule et elle est très hypotonique. Entre l'âge de 9 et 11 mois, surviennent de nombreuses crises convulsives, soit sous forme de spasmes (l'extension spontanée des bras et des jambes, suivie de la flexion des bras et de la nuque et d'une courte période de tachypnée), soit des crises plus sévères avec des mouvements cloniques des 4 membres, l'apnée et la cyanose.

A 11 mois, à l'occasion d'une période d'hyperpnée rapportée à une pneumopathie, elle devient comateuse et les examens pratiqués montrent : le pH à 6,78 et 6,80 - la P_{CO_2} à 14 mmHg et la RA à 6 meq/l - chlorémie à 113 et une salicylémie normale. Une perfusion de tampon (bicarbonate et THAM) améliore son état mais l'arrêt de la perfusion fait réapparaître la polypnée et un trou anionique entre 7 à 10 meq/l. En l'absence de diabète, d'intoxication et d'insuffisance rénale, ce trou anionique fait doser le lactate. La lactacidémie est à 900 mg/l et la pyruvicémie à 45 mg/l. Elle est traitée par le bicarbonate oral (3 g x 6/24 H)

Entre l'âge de 11 et de 14 mois, son état général est assez satisfaisant mais elle présente une éruption pustuleuse à la jambe gauche.

A 15 mois, on constate une pneumopathie avec hyperventilation guérie sous antibiotiques et une éruption érythémateuse à la face et aux membres durant 15 jours.

A 17 mois, son tonus de la nuque est pauvre, la position assise spontanée est impossible, son périmètre cranien à 47 (PC = 46 à 8 mois 1/2) elle est agressive, pèse 11,8 kgs, mesure 85 cm et l'on note un clonus du pied droit. Une tentative d'arrêt du bicarbonate pendant 48 heures se solde rapidement par une chute de la réserve alcaline.

Les radiographies du crâne, l'âge osseux, l'E.E.G., l'encéphalographie gazeuse, l'E.C.G., et le caryotype sont sans anomalie. Aucune tendance spontanée à la régression de la lactacidémie n'est notée. Elle ressemble physiquement au deuxième cas d'Israëls, une fille indienne également.

Rendue à ses parents à l'âge de 20 mois, elle est décédée à 2 ans au cours d'une crise convulsive, les circonstances précises du décès et les données de l'autopsie ne sont pas connues des auteurs.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

- I - Système Lactate-Pyruvate
 - lactacidémie simultanée : dans le sang artériel = 960 et 940 mg/l, dans le sang veineux = 1.120 et 1.190 mg/l
 - pyruvicémie = 31 - 28 et 44 mg/l
 - L/P = 17,1 (normal)
 - LDH sérique = 200 U
 - charge en lactate = élévation anormale et prolongée de la lactacidémie.
- II - causes d'hypoxie : éliminées. SaO₂ = 94 %
- III - glycolyse -
 - glucosémie = normale,
 - épreuves : HGP, fructosémie provoquée, glucagon, insuline = résultats sans anomalie
 - : Adrénaline = exagération de la réponse normale,
 - taux de la glycolyse du sang total = normal par rapport aux témoins.

IV - lipides -

- lipémie et cholestérol total : normal
- AGLP : 1.180 microeq/°° et 1.360 microeq/°° (après 12 H de jeûne)
- acétoacétate urinaire : néant

V - protides -

- sérum albumine, sérum globuline, Chromatographie des acides aminés, aminoacidurie = normaux
- phénylcétonurie : néant.

VI - cycle de KREBS -

- dans le sang : acide citrique normal.
: acide alphacétoglutarique : 8 mg/l
(normal = 1,3 à 2,4 mg/l)
- dans les urines acide alphacétoglutarique : = 28,5 mg/100 ml d'urine (Normal = 0,902 mg/100 ml)
- charge en acide glutamique (2 mg/J) : élévation de l'excrétion urinaire de l'alphacétoglutarate, anormale par rapport aux témoins,
- le rapport des taux d'oxydation dans les leucocytes du 1er et du 6ème carbone du glucose est augmenté par rapport aux témoins, mais pas de façon significative.

VII - biopsie musculaire -

- histochimie : glycogène = 1,6 %
DPN, succino déhydrogénase, isocitrico déhydrogénase, malate déhydrogénase, glycérophosphate déhydrogénase, diaphorase et phosphorylase : ont une activité normale.

VIII - REIN

- urée sanguine - U.I.V. = normaux,
- lactaturie = 600 à 1.190 mg/24 H,
- pyruvaturie : 104 mg/l d'urine (normal = 7 à 40 mg/l)
- L/P urinaire = 17

IX - DIVERS

- hémogramme, calcémie, phosphorémie, créatinémie, tests de floculations hépatiques, transaminases, bilirubinémie, acide urique sanguin, stéroïdogramme urinaire et créatinurie : résultats normaux.

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- régimes riches en lipides, pauvres en hydrate de carbone, isolés ou associés = pas de modification significative de la lactacidémie
- thiamine, pentothénate de calcium, pénicillamine = sans résultat.

PREMIER CAS D'HAWORTH : CP

Il s'agit d'un garçon hospitalisé au troisième mois de sa vie pour une pneumopathie. Les circonstances d'accouchement et le poids de naissance sont inconnus, mais la période néo-natale est marquée par une pneumopathie guérie en quelques jours.

A 3 mois, c'est un enfant obèse (7,300 kg), il mesure 63,5 cm et son périmètre cranien est de 44,5 cm. La respiration est profonde, pénible et rapide, et la radiographie pulmonaire met en évidence un foyer au lobe supérieur droit. L'ionogramme sanguin montre une natrémie et une Kaliémie normales, une chlorémie à 111 meq et un pH à 7,23, une P_{CO_2} à 29 mmhg et une R.A. à 13,8 meq. La lactacidémie est de 747 mg/l. L'examen neurologique met en évidence une hypotonie musculaire généralisée, des mouvements choréo-athétosiques aux quatre membres et un retard moteur. Le traitement comprend le bicarbonate de soude, 4 à 8 g/j. Les jours suivants l'acidose se corrige mais on note une hypocalcémie transitoire à 66 mg/l et une anémie hypochrome nécessitant une transfusion sanguine.

Entre l'âge de 3 à 7 mois, son état général reste bon, l'acidose reste équilibrée, l'état neurologique inchangé, la lactacidémie élevée et il fait deux infections respiratoires. Une tentative d'arrêt de bicarbonate est suivie de l'acidose pendant laquelle l'enfant convulse faisant reprendre le bicarbonate.

A 9 mois, rendu à ses parents, il revient à l'hôpital au bout de 6 jours en acidose majeure.

A 15 mois, il semble sourire, mais ne réagit pas aux stimulations affectives et son contrôle de la tête reste pauvre, il tient un court instant les objets qu'on lui met dans la main ; les mouvements choréo-athétosiques généralisés persistent. Le L.C.R. la Rx du crâne, sont normaux. L'E.E.G. montre des ondes lentes à prédominances postérieures gauche.

Il décède à l'âge de 16 mois dans un autre hôpital au cours d'une poussée d'acidose et les données de son autopsie n'ont pas été connues des auteurs.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

I - système lactate-pyruvate -

- lactacidémie : 747 mg/l et 1.053 mg/l
- pyruvicémie = 44,5 mg/l
- L/P = dans les limites normales
- le cathétérisme n'a obtenu que des résultats partiels pour des raisons techniques. On signale cependant que d'une part la pyruvicémie diminue pendant l'exercice et d'autre part la pyruvicémie artérielle est supérieure à la pyruvicémie veineuse.
- L.D.H. sérique = 395 U - isozymes de la L.D.H. musculaires sont normaux,
- charge en lactate : élévation anormale et prolongée de la lactacidémie,

II - causes d'hypoxie - éliminées par le cathétérisme.

III - glycolyse -

- glucosémie = 0,59 g/l
- épreuves : H.G.P., glucagon, adrénaline = normales
- taux de la glycolyse du sang total : résultats très variables d'une mesure à l'autre et sans différence significative par rapport aux témoins.

IV - lipides -

- présence de corps cétoniques dans les urines.

- V - protides -
- phénylcétonurie négative
 - hyperaminoacidurie globale.
- VI - cycle de KREBS -
- dans le sang : l'acide alphacétoglutarique mesuré plusieurs fois montre des résultats variables : de 1,4 à 447 mg/l
 - dans les urines : l'acide alphacétoglutarique n'est pas constamment élevé et varie entre 13,4 à 229 mg/24 H
 - régime riche en acide glutamique essayé deux fois - n'a pas significativement augmenté l'élimination urinaire de l'acide alphacétoglutarique
- VII - biopsie musculaire - histologie musculaire normale.
- VIII - Rein -
- fonction reinale, acidification, normales.
 - urée sanguine = 0,90 (période de déshydratation)
 - lactaturie = 940 à 1.014mg% ml d'urine.
- IX - divers -
- hémogramme, transaminase, vitesse de conduction nerveuse, l'E.M.G. = résultats normaux.

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- régime pauvre en glucose et riche en galactose (45 %) pendant 10 jours. Pas de modification de la lactacidémie.

DEUXIEME CAS D'HAWORTH : J.P.

Cet enfant né avec un poids de naissance de 3,840 kgs était normal à la naissance. Mais dans les quelques premières heures après l'accouchement, il présente une respiration rapide et bruyante motivant l'hospitalisation, étant donné ses antécédents familiaux. Son examen physique est resté négatif lors de l'admission, par contre les examens de laboratoire mettent en évidence une acidose métabolique moyenne partiellement compensée, une lactacidémie à 702 mg/l et une pyruvicémie à 49,8 mg/l. Il est traité par l'apport intraveineux d'eau et de bicarbonate qui l'améliore rapidement ; ses électrolytes sanguins redeviennent normaux. Par la suite le pH sanguin et les électrolytes restent dans les limites normales, la lactacidémie varie entre 216 à 396 mg/l et la pyruvicémie entre 19,5 et 39,1 mg/l sans traitement alcalinisant. Cependant, les valeurs basses du pH (7,07 à 7,25) seront notées lors de la stimulation musculaire au cours du cathétérisme.

Le tableau clinique est dominé par des signes neurologiques graves tout au long de l'évolution. A l'âge de 2 mois, l'E.E.G. montre un tracé anormal d'allure paroxystique avec pointes et ondes lentes. A l'âge de 6 mois, surviennent des convulsions prenant parfois l'aspect du grand mal épileptique relativement résistantes aux traitements anti-convulsifs. Des épisodes d'hyperventilation précèdent souvent les crises convulsives alors que le pH et les bicarbonates plasmatiques restent à la limite normale. Un essai de bicarbonate bucale n'a pas eu d'effet favorable sur les convulsions. L'enfant pesait 4,500 kg à l'âge d'un mois (où il fait une pneumonie) et 7,300 Kg à l'âge de 3 mois (obésité), mais aucune acquisition psychomotrice n'a été constatée et son développement psychomoteur se situait au niveau néonatal à l'âge de 5 mois, avec hypotonie, rejet de la tête en arrière, persistance du réflexe tonique de la nuque et aucune poursuite oculaire. A l'âge de 7 mois, cet état neurologique reste inchangé.

INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES :I - Système lactate-pyruvate -

A - Rapport L/P = 8,6 à 14 (normal)

B - Cet enfant a fait l'objet d'un cathétérisme artérioveineux fémoral et cardiaque au cours duquel la lactacidémie et la pyruvicémie ont été mesurées au repos et pendant l'épreuve de la stimulation musculaire (période d'activité et période de récupération) ; les résultats ont été comparés avec les valeurs obtenues chez trois témoins âgés de 4,11 et 28 mois, atteints d'une cardiopathie congénitale non cyanogène et ayant subi un cathétérisme cardiaque. Les procédés techniques utilisés ont été les mêmes : une première période de stimulation de 3 minutes, suivie d'une période de repos de 5 à 8 mn elle-même suivie d'une nouvelle stimulation de 3 mn. résultats :

- a) - en première période de l'activité musculaire, l'augmentation du lactate veineux est identique chez le patient et les témoins, mais en première période de récupération, le lactate continue à s'élever plus rapidement chez les malades que chez les témoins,
- b) - la pyruvicémie veineuse et artérielle du malade diminue dans les deux périodes d'activité et augmente dans les périodes de récupération, tandis que la pyruvicémie des témoins augmente en périodes d'activité.
- c) - la pyruvicémie artérielle du malade est toujours supérieure à la pyruvicémie veineuse particulièrement à la fin de la première période de récupération

- C - L'épreuve de charge en lactate montre que la lactacidémie s'élève considérablement à partir d'un taux de base un peu supérieur à la normale et reste encore élevée au bout de 2 heures, et que la pyruvicémie augmente moins : d'où une élévation du rapport L/P, la glucosémie s'élève et reste élevée pendant 3 heures.
- D - l'injection intra-veineuse rapide de lactate et de pyruvate permet de constater :
- a) - une disparition linéaire du lactate et du pyruvate injecté chez les témoins, ce qui permet de chiffrer le taux de disparition à 2,1 % et 1,4 % par minute pour le pyruvate ; et de 3,8 % et 2,4 % par minute pour le lactate.
 - b) - chez le malade, seul le pyruvate montre une disparition linéaire permettant le calcul du taux qui est à 0,85 %/mn

II - Causes d'hypoxie éliminée par cathétérisme -

III - Glycolyse -

- glycémie et H.G.P. orale normales

IV - lipides -

- lipémie = 4,8 g/l

- A.G.L.P. = 420 microeq/l

- corps cétonique urinaire : néant

V - protides -

- hyperaminoacidurie globale.

VI - cycle de KREBS -

- acide alpha-cétoglutarique urinaire = 55,2 mg/24 H

VII - Biopsie - aucune,

VIII - Rein -

- fonctions rénales et acidifications urinaire normales,

IX - Divers -

- calcémie et magnésionémie : normales.

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

Aucun.

ISRAELS & COLL. (1964) (le deuxième malade de la publication).

L'enfant, de sexe masculin, d'origine indienne des Etats-Unis prématuré de 4 semaines, pesant 2,100 kilos à la naissance. Son frère aîné a fait des convulsions à l'occasion d'une pneumopathie mais il est bien portant à l'âge de 3 ans 1/2 avec une lactacidémie à 189 mg/l. Ses parents sont bien-portants.

Il est resté dans l'incubateur les premiers jours, mais sans détresse respiratoire, ni ictère, ni convulsions.

A l'âge de 3 mois 1/2, il fait deux crises convulsives survenant 3 jours après une rhinorrhée avec toux. Hospitalisé, son LCR est normal, mais l'E.E.G. montre des pointes temporales gauche et l'encéphalographie gazeuse montre une dilatation symétrique des ventricules latéraux. Il est traité par le gardénal et des antibiotiques, mais présente cependant plusieurs épisodes de pneumopathies avec foyers radiologiques et des crises convulsives plus ou moins sévères.

A l'âge de 5 mois, on lui découvre une hypotonie musculaire importante. A l'âge de 7 mois, au cours d'une hospitalisation motivée par une gastéro-entérite à colibacille 111 B 4, la RA est trouvée à 11,5 meq.

A l'âge de 8 mois, son développement mental se situe entre 16 à 20 semaines et l'hypotonie est très marquée.

A l'âge de 9 mois 1/2, hospitalisé pour une pneumopathie avec otite moyenne, on lui trouve un rythme respiratoire rapide, une acidose métabolique sévère (pH = 7,22) et un trou anionique de 7 meq/l non expliqué par une diarrhée ou une insuffisance rénale. La lactacidémie mesurée devant cette anomalie biologique est de 760 mg/l. Un traitement de bicarbonate (3 g x 8/J) est institué et l'enfant rendu à ses parents;

Revu à l'âge de 10 mois 1/2, c'est un enfant obèse (9,2 kgs), mesurant 72 cm et avec un périmètre crânien de 43 cm (PC = 42 cm à l'âge de 3 mois 1/2 ; la réserve alcaline varie entre 12,5 à 24,8 meq/l et la lactacidémie autour de 1 g/l).

A 11 mois, sa réserve alcaline est entre 8 et 9 meq/l, il continue à faire des foyers pulmonaires à répétition. Son caryotype est normal. Il est décédé à l'âge de 1 an d'après SCHARER.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

- I - Système lactate/pyruvate
 - acide pyruvique : 36 et 65 mg/l
 - lactacidémie dosée simultanément dans :
 - . le sang artériel = 790 et 770 mg/l
 - . le sang veineux = 780 et 790 mg/l
 - rapport L/P : 15,8 t 13,7 (normal pour le labo.)
 - LDH sérique = 1.160 U - sozymes musculaires : prédominance de la forme H comme dans le cas d'HARTMANN,
 - épreuve de charge en lactate : élévation anormale et prolongée de la lactacidémie.
- II - causes d'hypoxie : éliminées, Sao₂ = 97 %
- III - glycolyse :
 - glucosémie normale,
 - épreuves : adrénaline et glucagon = exagération de la réponse normale.
- IV - lipides :
 - lipémie = 20 g/l, - cholestérolémie = 1,09 g/l, -
 - ACLP = 970 microeq/l
 - acétoacétate urinaire : néant
- V - protides : phénylcétonurie = néant
- VI - cycle de KREBS :
 - dans le sang : acide citrique et alphacétoglutarique : normaux.
 - dans les urines : alphacétoglutarique normal.

VII - biopsie : néant

VIII - Rein -

- urée sanguine normale,
- lactaturie = 1260 mg/24 H
- pyruvaturie = 37 mg/l

IX - Divers :

- hémogramme, calcémie, phosphorémie, créatinémie, PBI, transaminase : résultats normaux,

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- Bleu de méthylène = 1 mg/kg : pas de résultat.
- Thiamine et pentothénate de calcium : pas de résultat.

ERICKSON & COLL. (1965)

Il s'agit de deux cas dans une famille d'origine Portugaise dont l'étude généalogique de trois générations ne montre pas de consanguinité. Par contre, du côté maternel, deux oncles maternels sont décédés l'un à l'âge de une semaine et l'autre à l'âge de un mois d'une "pneumonie" et il existe plusieurs arriérés mentaux des deux sexes. Dans la fratrie des cas rapportés, l'on note que le premier enfant (une fille) est décédée en période néonatale (omphalocèle) et que le deuxième enfant (fille) est normale à l'âge de 3 ans, mais sa lactacidémie est à 390 mg/l. La grand-mère maternelle a une lactacidémie normale (140 mg/l). La lactacidémie de base mesurée deux fois chez la mère est de 96 et 320 mg/l, ses variations sont restées dans les limites normales au cours de l'hyperglycémie provoquée et pendant l'exercice musculaire.

PREMIER CAS : (4e ENFANT) -

C'est un garçon né au terme d'une grossesse sans incident, pesant 3,530 kgs à la naissance et il paraissait normal.

A la 24e heure, il présente une polypnée à 120/mn, non expliquée par une anomalie pulmonaire, ou une infection néonatale. Il est néanmoins traité par les antibiotiques et reçoit 10 meq de bicarbonate.

A la 48e heure, le pH est à 7,25, la base excès = 11,5 et la P_{CO_2} = 28 mmhg.

A la 70e heure, le bicarbonate est arrêté, mais l'enfant reste polypnéique jusqu'au 7e jour, date à laquelle en présence d'une hypotonie, des trémulations et l'accentuation de la polypnée qui s'accompagne d'un pH à 7,29 et en l'absence d'atteinte rénale (pH urinaire = 4,8), le diagnostic de l'acidose lactique est évoqué puis confirmé par un excès de lactate de 500 mg/l dans le sang.

A partir du 8e jour, l'enfant reçoit 80 meq/j de bicarbonate, son pH s'élève à 7,39 mais sa réserve alcaline reste basse, et il présente un moro-spontané et une tendance à l'hypertonie.

A partir du 36e jour, le bicarbonate est progressivement diminué et finalement arrêté au 66e jour.

A l'âge de 2 mois, il présente un spasme carpopédal cédant à la calcithérapie intraveineuse à l'occasion d'une circoncision. Son développement staturo-pondéral est normal, son examen viscéral sans anomalie, mais il reste polypnéique et l'on remarque une consistance cireuse des plans cutanés et sous-cutanés apparue, semble-t-il, pendant la période thérapeutique au bicarbonate et elle s'atténue partiellement par la diminution des apports sodés. On signale d'autre part une iridescence verdâtre autour de la macula. Sur le plan neurologique, l'enfant est plutôt hypertonique sauf en période d'acidose ; il répond aux stimulations auditives mais rarement aux sollicitations visuelles ou affectives.

A l'âge de 5 mois, il ne réagit à aucune stimulation visuelle ou affective, il devient hypotonique.

A l'âge de 7 mois, le profil de la courbe évolutive de la lactacidémie montre une tendance régressive indiscutable (lactacidémie entre 1,6 g/l à 2,6 g/l les deux premiers mois et autour de 800 mg/l vers le septième mois).

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

I - Système lactate-pyruvate -

A - Pyruvicémie = 220 mg/l - lactacidémie = 1.720 mg/l -
L/P = 8,3

- Pyruvicémie = 50 mg/l - lactacidémie = 1.500 mg/l -
L/P = 30

B - LDH sérique est normale en quantité et en isozymes

C - Le cathétérisme artério-veineux des vaisseaux fémoraux de la veine sus-hépatique et de l'oreillette droite, pratiqué à l'âge de 2 mois 1/2, en mesurant concomitamment le lactate, le pyruvate, le glucose et les acides gras libres (AGLP) ainsi que la différence artério-veineuse en oxygène et le quotient respiratoire montre :

- .. en période de repos musculaire (l'enfant sous analgésie) la lactacidémie artérielle est égale à la lactacidémie veineuse, mais inférieure à la lactacidémie des veines sus-hépatiques. La différence artério-veineuse en oxygène est de 61 ml/l dans le sang systémique et de 45 ml/l dans le sang fémoral.
- .. en période d'activité musculaire moyenne, (au réveil) la lactacidémie veineuse est supérieure de 28 % à la lactacidémie artérielle. La pyruvicémie reste à peu près constante.

II - Causes d'hypoxie : éliminées par le cathétérisme.

III - Glycolyse :

- glucosémie de 0,94 à 1,38 g/l élevé dans l'ensemble,
- glucosémie mesurée au cours du cathétérisme ne montre pas de variation artérioveineuse anormale,
- épreuves : HGP et glucagon = résultats normaux
- galactosémie provoquée (orale) :
 - .. première épreuve : diminution de lactatémie
 - .. deuxième épreuve : absence de modification de lactatémie
- glycolyse érythrocytaire : normale
- AMP = 3,8 microM (normal = 4,3 microM)

IV - lipides -

- AGLP = taux standard de 200 à 790 microeq (limite inférieure normale) - mesurés au cours du cathétérisme,

Ils ne montrent pas de différence artério-veineuse significative.

- quotient respiratoire du corps : 0,77 (métabolisme lipidique pur ?)
- corps cétonique dans le sang recherché pendant l'acidose = néant,

V - Protides -

- Aminoacidurie normale.

VI - Cycle de KREBS

VII - Biopsie -

- musculaire : activité de la phosphorilase musculaire normale - glycogène musculaire absent ou minime - aspect microscopique du muscle : normal,

VIII - Rein -

- pH, osmolarité, densité urinaire : sans particularité.
- lactaturie = 490 à 2.500 mg/l

IX - Divers -

- électrolytes sanguins normaux, sauf la kaliémie (entre 6 à 8 meq/l),
- stéroïdogramme urinaire, catécholamines urinaires : normaux
- caryotype : normal.

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- au 21e jour, l'acidose marquée à l'occasion d'un test de tolérance au glucose, précédée d'une courte période de jeûne,
- au 42e jour, régime riche en protéines et pauvre en calories : aggravation de l'acidose, léthargie, anoréxie. Ces troubles sont corrigés par retour au régime normal.
- entre le 47e et le 50e jour : injection de 25 mg/j de penthoténate de calcium et de thiamine : l'enfant semble plus éveillé, moins irritable et moins hypertonique.

- entre le 58e et le 61e jour, nouvel essai par la même dose de penthoténate et de thiamine ne modifie pas le taux de la lactacidémie.
- à l'âge de 7 mois, régime en glucoses et pauvre en galactoses : aggravation de l'acidose. Par ailleurs, l'acidose s'accentue à chaque fois que l'apport calorique devient inférieur à 120 cal/kg mais le régime pauvre en glucides, malgré la diminution des calories améliore l'état clinique et biologique.
- régime riche en galactoses et pauvre en glucoses : diminution de l'acidose sans variation significative de la lactacidémie.

DEUXIEME CAS : (3e ENFANT) -

C'est une fille arriérée mentale hospitalisée à l'âge de 17 mois à la suite de la découverte du cas de son frère.

Née par un accouchement normal, au terme d'une grossesse normale, elle a présenté un syndrome de détresse respiratoire le premier jour de la vie et un ictère prolongé les deux premières semaines, sans que le taux de la bilirubine dépasse 180 mg/l.

A l'âge de 2 mois, elle est faible, fiasque, irritable et avec une respiration profonde.

Jusqu'à l'âge de 8 mois, elle ne réagit pas aux contacts visuels mais réagit aux sons, elle dort 20 heures/jour, et semble somnolente par ailleurs.

A l'âge de 10 mois, elle relève à peine sa tête, et ne réagit pas à son entourage. Entre 10 et 17 mois, elle semble légèrement s'améliorer, suit des yeux, paraît avoir une meilleure force musculaire et elle passe les objets d'une main à l'autre vers l'âge de 14 mois.

A l'âge de 17 mois, c'est une déficiente mentale profonde, hypotonique, bavant constamment, au développement staturo-pondéral et cranien à peu près normal, avec un strabisme interne de l'oeil gauche (fond d'oeil normal), sans anomalie viscérale et avec un rythme respiratoire rapide. Son développement moteur se situe autour de 10 mois et son développement psychique autour de 8 mois. Elle présente une éruption localisée au visage (région malaire) et de caractère maculopapuleux rugueux. Le pH sanguin est à 7,34, le base excès à - 7 meq/l. Elle n'a pas eu de traitement et la parole n'est pas acquise à l'âge de 20 mois.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :I - Système Lactate-Pyruvate -

- lactacidémie = 720 mg/l à l'âge de 17 mois,
- lactacidémie = 2.050 mg/l, pyruvicémie = 81 mg/l, le rapport L/P = 25,3 (normal 10 à 15) à l'âge de 18 mois,

- LDH sérique normal en quantité et en isozymes,
- le cathétérisme artério-veineux pratiqué de la même façon et dans les mêmes buts que pour son frère montre :
 - .. repos profond : lactacidémie artérielle (500 mg/l) supérieure à la lactacidémie veineuse (370 mg/l),
 - .. lactacidémie artérielle (550 mg/l) supérieure à la lactacidémie dans les veines sus-hépatiques (460 mg/l)
 - .. en période d'activité musculaire moyenne, le lactate artériel est supérieur au lactate veineux de 10 %
 - .. la pyruvicémie reste à peu près constante.

II - Causes d'hypoxie - éliminées par le cathétérisme -

III - Glycolyse -

- glucosémie standard = 1,05 g (élevé) sans variation artérioveineuse anormale au cours du cathétérisme,
- épreuves : glucagon : sans anomalie,
 - : adrénaline élévation anormalement importante de la glucosémie et une élévation moindre de la lactacidémie.

IV - Lipides -

- AGLP = 500 microeq/l sans modification significative au cours du cathétérisme,

V - Il n'existe pas de données sur : les protides, le cycle de KREBS, la biopsie, le rein, et les essais thérapeutiques.

SCHAREP & COLL. (1967)

Il s'agit d'un garçon né 11 jours avant le terme par un accouchement marqué d'une rupture prématurée des membranes avec le liquide amniotique teinté. Il pesait 2,850 kilos et n'a présenté aucun signe d'anoxie néonatale. La grossesse a été sans incident, si ce n'est une hypertension et une protéinurie transitoire. Les deux parents sont en bonne santé, non consanguins et leur lactacidémie est normale. Leur deuxième enfant, soeur cadette du malade, est normale à l'âge de 9 mois, sa lactacidémie était de 241 mg/l à la naissance et de 147 mg/l à l'âge de 9 mois.

Au 8e jour de la vie, cet enfant présente une respiration rapide et laborieuse.

A un mois, l'anomalie respiratoire s'aggrave par la survenue des épisodes dyspnéiques, souvent pendant le biberon, durant 2 heures au moins et il devient hypotonique.

A 3 mois, il est tachypnéique, somnolent, hypotonique, les attaques de dyspnée sont de plus en plus sévères et certaines d'entre elles s'accompagnent de la congestion du visage et des convulsions toniques des membres et d'autres des trémulations des mains et de la langue.

A 4 mois, hospitalisé, c'est un enfant apathique, à la mimique pauvre, sans sourire, sans poursuite oculaire, et réagissant peu à la lumière et au son ; sa gesticulation spontanée est pauvre, sa nuque est ballante, ses réflexes rotuliens sont faibles et il présente un léger ptosis bilatéral et de temps en temps des mouvements brusques de caractère spastiques aux membres supérieurs. Il pèse 5,300 kgs mesure 56 cm et son périmètre cranien est de 39,5 cm. Le LCR est normal, l'encéphalographie gazeuse montre une légère dilatation du troisième ventricule. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal, mais le foie déborde de 4 cm le rebord costal et les tissus sous-cutanés semblent abondants. Les clichés des membres montrent l'importance des graisses sous-cutanées et la diminution des masses musculaires ainsi que la présence d'une ostéoporose des zones métaphysaires. La polypnée est constante, l'expiration prolongée, et cette dyspnée s'accroît

périodiquement, souvent à l'occasion des manipulations, et elle s'accompagne de congestion faciale, de bave et de somnolence allant parfois jusqu'au coma. Le pH sanguin est entre 7,20 et 7,30, le base excès entre -7 à -12 meq/l et la P_{CO_2} entre 15 et 25 mmhg. Aucune cause pouvant expliquer cette acidose métabolique n'est découverte les trois premières semaines d'hospitalisation, mais vers la quatrième semaine, la chromatographie des urines ayant mis en évidence de larges quantités de lactate, le diagnostic de l'acidose lactique congénitale est évoquée puis confirmée par la mesure de la lactacidémie qui est de 1.100 mg/l.

A l'âge de 5 mois, un traitement par le bicarbonate (commencé à 2 g/j et progressivement augmenté jusqu'à 20 g/j en 4 et 6 prises) atténue la polypnée, améliore l'état général et même l'état neurologique : en effet, l'enfant suit du regard, commence à sourire, et réagit aux contacts affectifs et aux stimulations audio-visuels et il commence à tenir sa tête sans cependant jamais acquérir un tonus normal de la nuque. La croissance somatique paraît normale mais l'enfant s'essouffle par l'alimentation orale et il est gavé (110 à 120 cal/kg) et il présente une constipation opiniâtre qui est le problème majeur de nursing. Une première transfusion avec du sang citraté ayant provoqué un épisode de dyspnée sévère avec cyanose cédant au bicarbonate intraveineux, une deuxième transfusion est pratiquée avec du sang hépariné ; celle-ci aggrave à nouveau l'acidose, mais à un moindre degré. Sur le plan biologique, le pH sanguin reste dans les limites normales et le base excès entre -4 à -10.

A l'âge de 6 mois, sous traitement au phénobarbital, l'enfant fait trois crises convulsives à type de spasme avec apnée, suivies de tachycardies, mais sans caractère tétanique. L'existence des oedèmes périphériques évoquant la possibilité d'un oedème cérébral, fait interrompre le bicarbonate et l'on entreprend un traitement par le fluorure de Na (20 mg/kg). Sous ce dernier traitement, les épisodes de dyspnée deviennent plus fréquents, bien que l'acidose ne soit pas majorée. Par contre, la lactacidémie s'abaisse,

mais la survenue au bout de 5 jours des vomissements accompagnés de la diarrhée et de la tachycardie, évoquent une intoxication fluorée et fait reprendre le bicarbonate. L'enfant fait plusieurs crises épileptiques.

A l'âge de 7 mois, l'état général se détériore, les oedèmes et l'hépatomégalie s'aggravent, l'enfant présente un iléus paralytique avec des troubles électrolytiques majeurs (hypernatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie) conduisant au décès dans un tableau de choc.

L'autopsie découvre :

- obésité généralisée,
- infiltration graisseuse et atrophie musculaire sans anomalie histologique du muscle,
- infiltration graisseuse du foie dont l'histologie et la teneur en glycogène sont normales,
- absence de tissu néoplasique.
- SNC : nécrose et lésion vasculaire du pallidum
 - : une gliose marquée par endroits
 - : certaine atrophie des neurones du cortex et des cellules de Purkinj.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES :

- I - système lactate-pyruvate -
- à 5 mois : lactacidémie = 1.084 mg/l, pyruvicémie = 44,5, L/P = 24,7
 - à 6 mois : lactacidémie = 425 mg/l, pyruvicémie = 44,2mg/l L/P = 8,7
 - à 7 mois 1/2 : lactacidémie = 1.940 mg/l, pyruvicémie = 72,9, L/P = 34,6
 - lactate de LCR = 830 mg/l
 - LDH sérique = 1.306 U (N = 282 U) les isozymes = normaux.

II - causes d'hypoxie - éliminées,

III - glycolyse -

- glucosémie, corps réducteurs totaux sanguins = normaux
- épreuves : HGP, glucagon, adrénaline : sans anomalie,
- enzymes érythrocytaires : G 6 PD, glutathion réductase, phosphoglycérémotase, pyruvate kinase = normaux

IV - lipides -

- il existe une hyperlipémie franche au 7e mois (lipides totaux = 6,7 g/l à 4 mois et 12,7 g/l à 7 mois), portant sur les lipides neutres et les bétalipoprotéines. Par contre, les phospholipides et le cholestérol sont normaux,
- corps cétoniques urinaires = néant
- AGLP dosés avant et 2 H 1/2 après l'injection de somathormone humaine (2 mg en sous-cutané) : diminution paradoxale de 570 microeq à 300 microeq/l

V - protides -

- protidémie = 51 à 55 g/l
- réaction au perchlorure de fer : négative,
- chromatographie des acides aminés urinaires normale, sauf vers l'âge de 7 mois où l'on note la quantité élevée de la glutamine et de la glycine
- azote aminé urinaire : normale au début, élevée au 7e mois (2 à 3 fois de la normale)

VI - cycle de KREBS -

- dans le sang : acide alphacétoglutarique normal ou légèrement augmenté - acide citrique normal ou légèrement diminué
- dans les urines : alphacétoglutarate et dans une moindre mesure, le citrate sont augmentés, le traitement au bicarbonate majore cette élimination urinaire de 5 à 6 fois.
L'excrétion du malate était nulle.
- dans le LCR, citrate = 23,5 mg/l.

VII - biopsie : néant -

VIII - rein -

- protéinurie, glycosurie, chromatographie des sucres : négatifs.
- densité, cléarence de la créatinine, élimination des électrolytes, phosphaturie, le pH, l'UIV, = sans particularité,
- hypercalciurie permanente de 10 à 11 mg/kg/24 H
- les chiffres les plus élevés des éliminations urinaires du lactate et du pyruvate sont les suivants :
 - .. avant le traitement : lactaturie = 2,137 g/24 H, pyruvaturie = 106 mg/24 H, L/P = 20,1
 - .. après le traitement : lactaturie = 12 g/24 H, pyruvaturie = 1,024 g/24 H, L/P = 11,9
- acide urique (24 à 59 mg/24 H)
- acide vanillinmandélique et acide homovanillique = normaux

IX - Divers -

- hémogramme, VS, électrolytes sanguins, urée, transaminases, cholinestérases, phosphatase alcaline, uricémie = sans anomalie,
- phosphatémie constamment élevée : 60 à 100 mg/l
- calcémie : 92 à 124 mg/l et magnésium : 30 mg/l

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- régime riche en galactoses : pas d'effet sur la lactacidémie, ni sur l'acidose,
- fluorure de Na : baisse de la lactacidémie,
- STH au moment de l'arrêt de bicarbonate : aggravation rapide de l'acidose,
- bleu de méthylène, thiamine, pentothénate de calcium, pénicillamine = sans résultat sur la lactacidémie.

L'enfant Maya PAR... est hospitalisée à l'âge de 2 mois 1/2 dans le service du Professeur BRISSAUD (hôpital de la Salpêtrière) pour des crises convulsives apparues depuis 8 jours.

ANTECEDANTS FAMILIAUX -

L'arbre généalogique étudié sur 3 générations ne met en évidence aucun fait pathologique insolite parmi les ascendants et les collatéraux paternels et maternels ; en particulier il n'existe ni committalité, ni déficience mentale, ni décès en période néonatale. Les parents sont bien portants. Ils ont eu deux filles, notre cas est leur deuxième enfant. Leur première enfant est décédée en période néonatale, dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur THIEFFERY que nous remercions d'avoir bien voulu nous autoriser à rapporter cette observation :

P. PAR ... est née le 3/7/1966 au terme d'une grossesse marquée par des hémorragies survenues à la 6e semaine et traitée par des injections hormonales. L'accouchement s'est fait à terme dans des conditions normales. L'enfant pesait 2,520 kilos, elle a été désostruée et oxygénée pendant quelques minutes. Le cri a été immédiat. A la 36e heure, l'enfant est trouvé hypotonique, sans réflexes archaïques, hypothermique (34°) et ayant eu des rejets noirs par la bouche. Il existe un sclérome pubien et abdominal. L'examen d'entrée à l'hôpital note que la respiration est normale, régulière et efficace, qu'il existe quelques râles fins en fin d'inspiration dans le champ pulmonaire gauche, que le foie paraît de volume normal, de consistance un peu ferme et qu'il n'y a pas de splénomégalie. L'hémogramme montre : GR = 4.900.000 - GB = 22.300 (PN = 81 %) - Plaquettes = 280.000 - Le LCR est xanthochromique avec 200 hématies, 3 éléments et 0,90 d'albumine. L'enfant est soumise à une antibiothérapie intra-veineuse de bristopène et colimycine véhiculée par 150 cc de glucosé hyper à 10 % par 24 H contenant : ClNa = 3 meq - Ca = 0,3 g et lactate de K = 4 meq. A l'âge de 2 jours, le sclérome paraît s'être étendu on constate de petits éléments purpuriques sur les membres. Le cri est faible, le foie est ferme et déborde le rebord costal de 3 travers de doigt. La respiration est ample évoquant celle d'un état d'acidose, l'hypotonie est profonde et l'auscultation pulmonaire est normale.

Le pH sanguin est à 6,98 - la PCO₂ à 22,5 et le base déficit très supérieur à 22 meq - l'urée sanguine est à 1,20 g - la lactacidémie dosée par la méthode enzymatique est de 330 mg/l (limite normale supérieure = 200 mg/l). On apporte par la perfusion 12,5 meq de tampon bicarbonate par 24 heures. Le 3e jour, l'état de l'enfant ne s'améliore pas, le sclérème s'étend et la respiration demeure du type acidotique. Le foie de consistance dure descend à l'ombilic. L'état neurologique reste inquiétant, l'hypotonie est majeure, le cri est faible et geignard, les réflexes archaïques ne sont pas retrouvés. Le pH sanguin oscille entre 7,15 et 7,20 et le base déficit reste supérieur à 20 meq. On tente de corriger l'acidose par 60 ml de THAM. Le 4e jour, l'état reste inchangé, l'hépatomégalie demeure, l'urée sanguine reste à 1,25 g et l'enfant reçoit une transfusion de 50 cc de sang. Le 5e jour, la situation s'aggrave progressivement, le foie est palpé un travers de doigt sous l'ombilic. Le 6e jour, l'enfant présente des convulsions avec mouvements rotatoires des globes oculaires suivies d'apnée ; la respiration reprend irrégulière et superficielle. Dans la soirée du même jour, devant cette acidose incoercible, on décide une dialyse péritonéale, mais les conditions sont mauvaises : sclérème étendu, cyanose péri-buccale et respiration par gasp. Lors des mouvements d'amarrage du dispositif, l'enfant fait un arrêt cardiaque qui ne peut être récupéré.

Les examens complémentaires :

I - les ionogrammes sanguins sont restés normaux en particulier la chlorémie était normale, mais l'azotémie élevée 1,20 g le 2e jour et 1,80 g le 6e jour. La glycémie était d'1,55 g mais sous perfusion glucosée.

II - les examens divers :

a) l'examen cytot bactériologique des urines montrait quelques polynucléaires altérés avec des bacilles gram (-) à l'examen direct (colibacille à la culture) ; mais l'examen de contrôle le 5e jour n'a pas montré de leucocyturie et la microscopie directe ne mettait pas en évidence le bacille. Les prélèvements de la gorge (mucopus) et de l'œil (pus au 5e jour) a montré la présence du bacille gram (-).

Les lochies de la mère étaient purulentes et contenaient des protéus. Mais l'infection néonatale qui a été suspectée dès le 1er jour et traitée massivement ne semble pas avoir été confirmée.

b) le tableau d'oligo anurie attesté cliniquement par l'œdème et l'hépatomégalie considérable et d'apparition rapide, est objectivé par :

- la prise pondérale (l'enfant pesait 2,360 kilos le 1er jour et 2,875 le 5e)
- le volume de diurèse quotidienne était de 45 cc (urine de 20 heures) le 3e jour ; 15 cc le 4e jour ; 10 cc le 5e jour pour un apport hydrique quotidien de 150 à 170 cc en intraveineux. L'élimination des électrolytes (Na, K, Cl) variant de 0,5 à 1 meq/24 H

c) - les urines ne contenaient ni sucre, ni acétone, ni albumine, le phénistix était négatif et le pH urinaire était à 5 le premier jour.

III - la température rectale oscillait entre 35 et 36,5 °C

IV - l'autopsie n'a pas découvert de malformation cardiovasculaire. L'histologie a mis en évidence au niveau des poumons une alvéolite hémorragique oedemateuse parfois fibrineuse disséminée sans membrane hyaline, ni de cellule amniotique ni thrombose vasculaire. L'histologie du foie a éliminé une glycogénose. Le rein et le cœur n'étaient le siège d'aucune lésion particulière, le psoas montrait de rares foyers d'infiltration cellulaire d'étiologie non précisée. Le pancréas avait une structure normale. L'encéphale présentait des lésions de la substance blanche analogues à celles de notre cas.

NOTRE OBSERVATION :

Maya PAR... est née 15 jours avant terme, le 17/10/1967, par un accouchement tout-à-fait normal. La grossesse a été marquée d'un déficit hormonal transitoire les 3 premiers mois et des hémorragies au 2e mois. L'enfant pesait 2,500 kilos à la naissance, elle mesurait 44 cm, elle a crié immédiatement et n'était pas cyanosée.

Examinée à la 4e heure, elle paraissait normale : bonne tonicité, bonne chaleur cutanée, absence de cyanose, réflexes archaïques et ostéotendineux normaux, auscultations pulmonaire et cardiaque normales. A la 15e heure, elle devient légèrement hypothermique, un peu geignarde, crie faiblement et présente un tirage sous-costal alors que l'auscultation pulmonaire est normale. L'hospitalisation est décidée par son médecin à la maternité de Saint-Antoine (Dr. BINARD et Dr. P. DUCAS) que nous remercions d'avoir mis à notre disposition le dossier de cette hospitalisation). A l'entrée, l'ionogramme sanguin montre : Na = 140 meq, K = 4,7 meq, CL = 113 meq et la RA = 9 meq. Le 2e jour, l'enfant est polypnéique (rythme = 44) son foie déborde de 2 travers de doigt les dernières côtes, son grasping est bon, l'examen cardio-pulmonaire négatif et l'indice de Silverman à 4. Le LCR montre : 11 hématies, 5 éléments et 1,55 g d'albumine. La bilirubine (124 mg) - l'ECG et la radiographie du thorax sont normaux. Le 3e jour, l'hypothermie est notée (35°C) le rythme respiratoire rapide (55/mn) et le tonus est normal. Le 4e jour, la température rectale est à 34, le tonus paraît normal, il n'y a ni de réflexe de redressement, ni de réflexe de marche, le réflexe de succion est médiocre, le PC est de 33 cm. Le 5e jour, l'enfant semble endormie, l'hémogramme montre : Hématies : 4.800.000 (Hb = 20 g), leucocytes = 14.300 (PN = 39 %) - l'EEG montre un tracé asymétrique comportant une activité lente postérieure aplatie, discontinue en occipital droit, très amortie à gauche. Cette asymétrie est peut-être accentuée par des isosynchronies que l'on retrouve sur les régions bi-rolandiques et rolando-temporales droites. Le 8e jour, une amélioration est notée la coloration est meilleure le cri plus vigoureux, l'examen cyto-bactériologique des urines élimine l'infection urinaire. Le 12e jour de la vie, l'examen clinique est jugé normal.

La lecture du dossier laisse penser que l'état de l'enfant n'a pas été très inquiétant et n'a pas revêtu le caractère gravissime du tableau présenté par sa sœur. La température rectale a été normale sauf les 3e et 4e jours (hypothermie), le tonus était conservé, le poids était de 2,200 kilos au 2e jour, 2,100 kilos au 4e jour et à partir de ce moment, la courbe pondérale a été

ascendante (sauf un palier aux 13e-15e jours). Elle pesait 2,400 kgs à sa sortie à l'âge de 12 jours. La sévérité de l'acidose est difficile à apprécier. En effet, la réserve alcaline a été mesurée le premier jour (elle était à 9 meq/l) et le pH sanguin n'a été mesuré que deux fois : au 7e jour = 7,15 et au 8e jour = 7,31 ; le pH n'a pas été contrôlé par la suite, il est impossible de dire s'il était normalisé. La quantité de bicarbonate administré était minime, une quinzaine de meq en tout administrés au 1er et au 7e jour. Le pH urinaire était à 5,1 (une seule mesure) et l'acidité urinaire totale = 20 meq/l. La diurèse était conservée avec natriurie et kaliurie normales. La calciurie était à 10 mg/kg/24 H mais à un seul dosage.

Après sa sortie de l'hôpital, l'enfant allait bien. Elle a été revue à l'âge de 40 jours par le Dr BINARD qui a noté :

- poids = 2,810 kilos, l'enfant boit bien, Moro + , grasping + redressement + , reptation + - tonus normal - et hypotonie physiologique - poursuite oculaire - paleur - (NFS - Globules rouges 2.800.000) - pH urinaire très acide -

Cette anémie a motivé la prescription de fer et de vitamines B12 et l'enfant aurait fait un petit "état de choc" à l'occasion de la deuxième injection de vitamine B12. Elle était nourrie au lait GUIGOZ. Elle a souri à l'âge de 1 mois 1/2 et a commencé à tenir sa tête à partir de l'âge de 2 mois.

A l'âge de 2 mois et 10 jours (le 29/12/1967) la mère remarque des mouvements qu'elle décrit comme des "tics" localisés au visage. IL s'agit en fait des myoclonies d'abord faciales, mais qui se généralisent rapidement. Elles surviennent 10 à 15 fois/jour, de durée brève, ne dépassant pas 1mn ; elles motivent l'hospitalisation le 6/1/1968.

L'examen d'entrée note : l'enfant âgée de 2 mois 1/2, pesant 3,800 kgs, elle semble consciente, suit des yeux par moment, mais par intermittence son regard se fixe en ébauchant un plafonnement et survient une décharge myoclonique intéressant les membres supérieurs et le menton et accompagnée de mouvements de machonnement. En dehors des crises, l'examen met en évidence une hypotonie massive de la nuque alors que le tonus des membres est sensiblement normal. Il n'existe pas de paralysie, mais les gesticulations spontanées sont pauvres. Sur le plan somatique, une polypnée à 70/mn accompagnée de tirage est le seul signe présent. Elle est isolée, en effet l'examen cardio-vasculaire pulmonaire, les clichés

du thorax et l'ECG ne décèlent aucune cause à cette polypnée. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés, l'examen cutané-muqueux reste négatif.

Cette première journée d'hospitalisation est marquée par la répétition des crises cloniques, mais aussi la survenue de 3 crises généralisées accompagnées de perte de conscience, de déviation de la tête et des yeux vers la gauche durant plusieurs minutes. Les étiologies communes de cet état neurologique sont rapidement éliminées (calcémie, fond d'oeil, liquide céphalo-rachidien sont normaux). Les convulsions semblent céder sous traitement sédatif, mais la polypnée persiste et évoque une acidose métabolique qui est objectivée par : le pH = 7,28 -- la PCO₂ = 14 mmHg -- le Base excès = -- 16,5 meq. Cette acidose métabolique profonde s'accompagne d'une cétonurie et d'une réaction à la DNPH + ; elle ne paraît pas en rapport avec une cause habituelle. Ainsi dès les premiers jours, on élimine : l'acidocétose diabétique (glycémie normale, glycosurie absente) l'acidose tubulaire rénale (pH urinaire = 5), l'intoxication salicillée (enquête soigneuse des médicaments pris : négative), la glycogénose (l'absence d'hépatomégalie et d'hypoglycémie), les amino acidopathies évoqués en raison de la réaction à la DNPH + (chromatographie des acides aminés, urinaires et sanguines pratiquée le jour de l'hospitalisation a montré des résultats normaux 3 jours plus tard).

La lactacidémie dosée au 2e jour de l'admission est franchement élevée : 750 mmg/l, faisant porter le diagnostic d'une acidose lactique dont l'origine congénitale est suspectée puis confirmée par l'absence des causes d'hypoxie tissulaire (aucune anomalie cardio-vasculaire ou pulmonaire) de glycogénose, et d'atteinte hépatique sévère (lipides totaux = 4 g/l -- cholestérol = 0,95 -- transaminases = GOA = 38 U, GP = 21 U -- taux de prothrombine = 100 %).

Le traitement comprend d'une part l'apport de tampon bicarbonate par la voie parentérale puis par la voie per os, et d'autre part une thérapeutique anti-convulsive variable selon les périodes.

L'évolution de cette acidose lactique congénitale suivie pendant 10 mois peut se schématiser en trois plans :

- a) l'acidose lactique,
- b) l'état neurologique,
- c) développement staturo pondéral

L'ACIDOSE LACTIQUE

- a) - l'acidose reste majeure dans les 3 premières semaines de l'hospitalisation, son intensité varie selon les heures et d'un jour à l'autre. Le pH sanguin est en moyenne autour de 7,35 mais il s'abaisse parfois inopinément et sans raison apparente : 7,25 (10/1/68) 7,22 (15/1/68). Elle s'accompagne d'un déficit base variable mais se chiffrant en moyenne à -10 et d'une hypocapnie permanente (PCO₂ entre 30 à 10 mmhg).

Cette évolution capricieuse sera suivie d'une période d'équilibre apparent qui durera jusqu'au décès de l'enfant (pH stabilisé entre 7,40 - 7,45 - BE entre -3 à -5), la PCO₂ n'est plus suivie à partir de ce moment, mais l'hyper ventilation persiste car le rythme respiratoire reste toujours accéléré (40 à 60 par mn selon les jours).

- b) - les besoins en tampon bicarbonate apporté principalement sous forme de bicarbonate de Na et un peu de bicarbonate de potassium (10 à 20 meq/j) se situent autour de 60 à 80 meq/jour quand l'enfant est âgé de 3 mois, et autour de 140 à 150 meq/jour à partir de l'âge de 9 mois. Cette augmentation semble en rapport avec la croissance pondérale. La voie d'administration est généralement per os, sauf les 6 premiers jours d'hospitalisation où l'enfant a été perfusé et quelques courtes périodes au cours de l'évolution où l'aggravation de l'état de l'enfant pour des raisons diverses (16 au 17/1/ ; charge en lipides - 27/4 : fausse route de gavage - 30/6 : infection) a nécessité l'apport intraveineux. Ces perfusions améliorent rapidement et sensiblement le tableau clinique et la dose de bicarbonate nécessaire pour l'équilibre de l'acidose est moins importante par la voie intraveineuse que per os. La dose quotidienne de bicarbonate est fractionnée en 8 prises, elle réalise une charge osmotique considérable que l'enfant supporte bien : Natrémie (135 à 145 meq l/°°°)

Kaliémie (3,5 à 5,5 meq) Chlorémie (100 à 110 meq^{o/oo}) restent dans les limites normales. Le rein ne présente pas de signe évident de souffrance : urée sanguine autour de 0,40 g/l. Densité urinaire entre 1.004 à 1.020, l'Osmolarité urinaire par litre entre 400 à 1000 l'Albuminurie souvent à l'état de traces sans jamais dépasser 0,02 g/24 H ; le pH urinaire était neutre sous l'apport de bicarbonate, la glycosurie n'a jamais été constatée, la phosphaturie se situait entre 60 à 120 mmg/24 H et l'on n'a noté ni hématurie, ni leucocyturie.

- C) - La lactacidémie restait constamment élevée sans tendance à la régression spontanée : à l'âge de 10 mois les chiffres constatés entre 500 à 600 mg/l sont sensiblement identiques à ceux du début. La pyruvicémie était normale sauf le 26/1/68 : pyruvicémie veineuse = 35 mg/l - pyruvicémie artérielle = 24 mg/l. L'excès de lactate calculé d'après la formule de HUCKABEE se chiffre de 400 à 600 mmg/l. La lactacidurie a constamment été trouvée élevée (1 à 2 g/l d'urine). L'élimination urinaire de l'acide pyruvique n'a dépassé 30 mg/l qu'à 2 reprises : 17/1/ = 68,5 mmg^{o/oo} et le 23/7 = 53,3 mmg^{o/oo}. Il existait une cétonurie presque permanente et la réaction à la DNPH était souvent positive. Les différents essais thérapeutiques afin de réduire la lactacidémie ont échoué : ainsi la charge en vitamines B2 et PP pratiquée en 3 périodes, aux doses particulièrement importantes à la 3e tentative (500 mmg/j de chaque vitamine per os) n'a pas modifié la lactacidémie; les essais d'alimentation sélective ont été les suivants :

Le 11/1/ : charge en galactose : 30 g donnés en 3 heures ; la lactacidémie mesurée avant et après l'épreuve ne subit pas de variation significative ; par contre la glycémie augmenté à 3,80 grammes/l 2 HI/2 après l'épreuve, et 1,20 gr. 5 heures plus tard.

Le 12/1/ - 15/1 - : le régime de charge en lipides (13 - 20 - 23 g/jour) et régime lipoprotidique entraînent une aggravation de l'acidose et de l'acétonurie, sans modifier significativement la lactacidémie.

Deux essais de régimes sans lipides (janvier et mai-juin) de plusieurs semaines amènent une négativation de l'acétest mais ne modifie nullement ni la lactacidémie ni les besoins journaliers en tampon bicarbonate.

A l'âge de 2 mois 1/2, l'enfant était consciente en dehors des périodes convulsives, elle fixait les objets, suivait des yeux cependant, elle ne souriait pas. Rapidement, en l'espace de quelques semaines, elle perd ses acquisitions, devient somnolente, ne fixe pas, ne suit plus et réagit à peine à la lumière vive et elle sombre finalement dans un état végétatif semi-comateux entre l'âge de 4 à 5 mois et cet état durera jusqu'à son décès. Les signes neurologiques objectifs se résument à l'hypotonie axiale massive et permanente contrastant avec le tonus normal des membres. Aucun déficit moteur n'a été constaté, les réflexes archaïques ont disparu vers l'âge de 4 mois, les réflexes ostéotendineux sont restés normaux, le cutané plantaire a été trouvé en extension bilatéral vers l'âge de 10 mois. Le périmètre crânien resté à 42 cm à partir de l'âge de 6 mois. L'enfant présentait fréquemment de petits mouvements cloniques localisés à la face ou aux membres. Certaines de ces crises étaient plus sévères s'accompagnant de perte de conscience (quand l'enfant était encore présente) d'une phase tonique avec raidissement des membres et de révolutions oculaires. La fréquence et la sévérité des crises convulsives ne montrent pas de corrélation avec les éléments qu'on pouvait suspecter être des facteurs étiologiques ou des facteurs favorisants :

- la température rectale, basse lors des premières crises (hypothermie à 36 les 4 premiers jours d'hospitalisation) était par la suite remarquablement constante à 37,
- le rythme respiratoire variait entre 40 et 60/mn,
- le pH sanguin, bas le premier jour, était ensuite corrigé, sauf au mois de juillet où l'on notait un pH à 7,35,
- la lactacidémie ne montrait pas de variation importante, ni au cours de la même journée, ni d'un jour à l'autre,
- la calcémie et la magnésémie restaient dans les limites normales d'ailleurs le traitement des crises par le sel de calcium et le sel de magnésium a échoué.

La thérapeutique anti-convulsive (gardéna - valium) ne prévenait pas les crises, mais elle les stoppait (efficacité plus grande du valium). L'essai thérapeutique par la pyridoxine fut un échec.

Le LCR était normal, les fonds d'yeux sont restés normaux d'un bout à l'autre de l'évolution et les clichés du crâne sans anomalie.

Les enregistrements EEG de janvier et février montrent un tracé de fond dans les limites de la normale avec quelques discrètes anomalies d'aspects paroxystiques. A partir du mois de mars, le tracé devient très altéré, comprenant de très abondantes ondes lentes et amples et de nombreuses pointes.

Le développement staturo-pondéral montre un retard modéré pour la taille (entre 1ère et 2e déviation standard) et plus prononcé pour le poids ; elle pesait 3,900 Kgs à 3 mois et 5,500 kgs à 10 mois. Le régime réalisant un apport calorique jusqu'à 150 cal/kg à l'âge de 7mois n'a pas accéléré le gain pondéral. Par contre l'augmentation des apports hydriques (jusqu'à 240 mml/kg à l'âge de 8 à 9 mois pour un apport de 120 à 130 cal/kg) a accéléré la prise pondérale (elle pesait 7,750 kg à 10 mois), en même temps que la diurèse s'élevait à 600 mml/24 H.

L'âge osseux était normal. Les clichés du squelette ont montré dès le 1er mois une ostéoporose généralisée sans signe de rachétisme. La comparaison des clichés des membres inférieurs réalisée à l'âge de 6 et 9 mois montre que si les os ont gagné 1 cm 1/2 en longueur, leur épaisseur et leur densité sont strictement les mêmes. Sur les mêmes clichés les masses musculaires paraissent médiocres tandis que le tissu sous-cutané est abondant et son épaisseur atteint 3 cm par endroit sur les derniers clichés. Par ailleurs, on notait un aspect cuschungoïde du visage et la taille anormalement petite des mains et des pieds vers la fin de l'évolution.

A partir de l'âge de 4 mois, apparaît un bombement sternal évocateur d'emphysème pulmonaire par hyperpnée, il sera objectivé sur les clichés thoraciques ultérieurs (parenchyme clair, côtes horizontales). Un seul épisode de pneumopathie avec un foyer du lobe supérieur droit est noté. Il n'y a pas eu d'autre infection pulmonaire, un seul épisode de colibacillose à 111 B 4 a été signalé de même que 2 à 3 pharyngites et otites pendant les 3 derniers mois de l'évolution. L'hémogramme est resté sans particularité d'un bout à l'autre de l'évolution (hématies 3.600.000 à 4.000.000 - sauf une seule fois où l'enfant a été transfusée à cause d'une anémie provoquée par des prélèvements sanguins répétés). Les leucocytes, la formule leucocytaire, les plaquettes, sont restés sans anomalie particulière. Il faut signaler l'apparition d'une hépatomégalie de 4 cm sous le rebord costal vers l'âge de 8 à 9 mois. Le décès est survenu le 30/8/1963 à l'âge de 10 mois 1/2

ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES ACIDOSES LACTIQUES CONGENITALES

CLINIQUE :

-Génétique- : sur 10 cas, il existe 6 garçons et 4 filles. Il y a deux cas familiaux, celui d'ERICKSON concerne un garçon et une fille et celui d'ISRAELS et HAWORTH, concerne deux garçons et une fille sur les trois cas étudiés et parmi les cinq membres de la même fratrie décédés en bas âge d'une maladie similaire, on dénombre cinq garçons et une fille. Il n'y a pas de consanguinité connue. Le caractère familial de notre observation est probable par la constatation d'une acidose métabolique néonatale sévère sans cause apparente chez la soeur de la malade. L'autopsie a montré la même lésion cérébrale et l'absence d'une cause viscérale pouvant expliquer une acidose. Quant à l'hyperlactacidémie, légère, constatée par un seul dosage elle ne peut ni confirmer, ni infirmer l'hypothèse d'une acidose lactique.

-le début- : se situe en période néonatale (quelques heures à quelques jours après la naissance) dans les six cas et vers le troisième mois de la vie dans quatre cas.

-le premier signe anormal- : est d'ordre respiratoire dans huit cas : polypnée 6 fois, respiration qualifiée d'anormale 2 fois. Les crises convulsives constituent le signe inaugural dans 2 cas. Elles ont motivé la deuxième hospitalisation de notre malade tandis que l'acidose métabolique et l'hyperpnée étaient notées dès la naissance.

-les circonstances diagnostiques- : sont les mêmes dans la quasi totalité des cas, la lactacidémie est dosée devant une acidose métabolique inexpliquée.

- symptomatologie - : l'hyperpnée permanente ou intermittente est le signe respiratoire le plus constant. Les crises de polypnée sont parfois graves, s'accompagnant de déshydratation et de coma. Elles ont été parfois confondues avant le diagnostic de l'acidose avec des épisodes infectieux bronco-pulmonaires et dans d'autres cas elles sont survenues au cours de l'évolution de la maladie, épiphénomènes aux infections pulmonaires.

- l'hépatomégalie - : est notée dans trois observations.

- des éruptions - : maculopapuleuses ou pustuleuses sont signalées deux fois.

- l'aspect particulier de la peau - : avec une consistance cireuse, constaté au deuxième mois de l'évolution dans le 1er cas d'ERICKSON semble avoir été attribué à la thérapeutique. Dans notre observation et dans celle de SCHARER, une infiltration graisseuse sous-cutanée s'est constituée progressivement et elle contrastait au bout de quelques mois avec la gracilité musculaire osseuse et une ostéoporose. Celle-ci serait la conséquence de l'acidose : l'os réagirait à l'acidose métabolique en libérant des bicarbonates et le calcium qui leur est lié (REIDENBERG et Coll. 99)

- l'obésité - : signalée par HAWORTH et ISRAELS semble familiale dans l'un des deux cas.

- le retard staturopondéral - : est toujours modéré et l'âge osseux est normal.

- la constipation - opiniâtre du malade de SCHARER reste un cas isolé.

- les troubles neurologiques - sont les éléments constants du tableau clinique :

- .. l'hypotonie massive semble avoir été presque dans tous les cas à prédominance axiale,
- .. les crises convulsives ont été constantes à type tonico-myoclonique, peut-être avec une prédominance des myoclonies et le traitement sédatif s'est montré peu efficace. Cependant, NORDIO ne fait mention à aucun trouble neurologique et le cas d'HARTMANN semble présenter des manifestations tétaniques dominant l'évolution.
- .. des mouvements choréoathétosiques ont été constatés dans le premier cas d'HAWORTH.
- .. aucun signe déficitaire n'a été signalé et bien que certains de ces enfants aient présenté des difficultés d'alimentation, en période polypnéique, il n'y a pas eu de paralysie bulbaire.
- .. l'arriération est toujours profonde et dans certains cas (le nôtre en est l'exemple) la régression psychomotrice est rapidement massive,
- .. le deuxième cas d'ERICKSON présentait un strabisme interne, par contre, aucune observation ne signale ni mouvements oculaires anormaux, en dehors des crises convulsives, ni abolitions des réflexes photomoteurs, ni anomalies du fond d'oeil et ni hyperalbuminurie.
- .. l'EEG est constamment perturbé (sauf cas de NORDIO) mais sans caractères spécifiques, l'encéphalographie gazeuse a parfois montré une dilatation ventriculaire.

- Evolution - une tendance à la régression de l'hyperlactacidémie et de l'acidose est notée dans les cas de NORDIO, HARTMANN et dans le premier cas d'ERICKSON. Or, si le malade de NORDIO est décrit en bon état clinique à l'âge de 9 mois, aucune précision n'est fournie sur son développement psychomoteur. Le cas d'HARTMANN avait un retard important mais semblait avoir un

développement compatible avec celui d'un mongolien, mais le diagnostic du mongolisme a été par la suite éliminé et cet enfant est décédé à l'âge de 3 ans 1/2. Le cas d'ERICKSON est resté arriéré profond à l'âge de 7 mois. Ainsi l'amélioration biologique reste isolée dans ces deux cas. Dans d'autres observations, de petites améliorations ont été notées, soit à l'occasion de l'alimentation parentérale (suppression de l'effort), soit par la correction de l'acidose, soit enfin par l'action transitoire d'une thérapeutique avisée pathogénique (SCHARER), mais l'évolution de la maladie se montre inexorablement fatale et sur 10 cas, 7 sont décédés entre l'âge de 7 mois et 3 ans 1/2, l'évolution ultérieure n'est pas connue pour les trois autres.

BIOLOGIE :

1°) - l'hyperlactacidémie est toujours majeure, variant de 500 mg/l à 2 g/l et se situant en moyenne des cas autour de 1 g/l. Elle s'accompagne d'une pyruvicémie constamment élevée sauf dans l'observation de NORDIO où elle était normale à partir du deuxième mois et dans notre cas où la pyruvicémie était normale. L'hyperlactaturie et l'hyperpyruvaturie semblent suivre le taux sanguin de ces deux métabolites, mais la thérapeutique alcalinisante paraît faciliter leur élimination urinaire (SCHARER : l'alcalinisation favorisant l'ionisation de lactate inhiberait la rétrodiffusion de l'ion lactate de la lumière tubulaire vers le milieu interstitiel). Le rapport lactate/pyruvate est normal ou élevé, mais son élévation n'a jamais été aussi importante que dans notre cas qui semble se distinguer de la majorité des observations par l'existence d'un excès de lactate constamment en quantité significative, même la seule fois où la pyruvicémie n'a pas été aussi fréquemment pratiquée que celui de la lactacidémie, l'élimination urinaire du pyruvate plus souvent explorée, permet de penser que la pyruvicémie est restée dans les limites normales. En effet, la pyruvaturie se situait presque constamment autour de la valeur normale de 30 mg/l.

Le calcul de l'excès de lactate dans notre cas a été effectué d'après la formule d'HUCKABEE :

$$XL = (Ln - Lo) - (Pn - Po) \quad \text{---} \frac{Lo}{Po} \text{---}$$

Le dosage de la lactacidémie et de la pyruvicémie a été pratiqué par la méthode enzymatique : la déprotéinisation du sang a été faite à l'acide perchlorique et le réactif utilisé a été celui de BOEHRINGER (hydrazine et tampon glycine pour le lactate, tampon phosphate dipotasique pour le pyruvate).

Les valeurs normales ont été établies par la même technique au Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Trousseau (Professeur ADOLPHE) grâce à l'obligeance des Docteurs AYMARD, LANGEARD et ABISORR que nous remercions ici.

Les témoins ont été choisis dans le service de notre Maître Monsieur le Professeur BRISSAUD, parmi les enfants hospitalisés pour des infections courantes (états fébriles, états infectieux, troubles digestifs, bilan de retard psychomoteur sans étiologie précise ...) ; les prélèvements sanguins ont été effectués à jeun et sans pose de garrot :

- pour 8 témoins âgés de 1 mois : lactacidémie moyenne = 152 mg/l
pyruvicémie moyenne = 10,8 mg/l
- pour 12 témoins âgés de 2 à 4 mois : lactacidémie = 136 mg/l
pyruvicémie = 8,8 mg/l
- pour 18 témoins âgés de 5 à 18 mois : lactacidémie = 141 mg/l
pyruvicémie = 8,4 mg/l
- pour 8 témoins âgés de 2 à 10 ans : lactacidémie moyenne = . . .
= 110 mg/l
pyruvicémie = 8 mg/l

Seul le quatrième groupe montre une lactacidémie significativement inférieure.

Pour l'ensemble des résultats (46 témoins), la lactacidémie =
 139 ± 40 mg/l

(a $\pm$ sigma soit pour 65 % des résultats) la pyruvicémie =
 $9,7 \pm 3,5$

(a $\pm$ sigma soit pour 65 % des résultats). Le rapport L/P =
 $13,9 \pm 7,3$

Chez un témoin adulte la lactacidémie à jeun, au repos, du sang prélevé au pli du coude sans pose de garrot varie entre 59 à 95 mg/l (5 mesures à quelques jours d'intervale). La pyruvicémie dosée concomitamment est très basse, variant de 1,75 à 3,7 mg/l. Le rapport L/P est élevé : 17 à 54. La pose d'un garrot moyennement serré laissé en place deux minutes montre une élévation significative (30 à 80 % de la valeur obtenue sans garrot) chez le même témoin.

Dans le but de pratiquer une charge en lactate chez les parents de notre malade nous avons procédé à cette épreuve chez deux témoins adultes. La quantité de lactate racémique contenue dans une solution 1/5e molaire, perfusée en 1 heure a été calculée pour réaliser une dose de 66 à 70 mg/kg de poids de L - Lactate (SOFFER 112). La lactacidémie et la pyruvicémie dosés en même temps toute les 1/2 heures à partir du début de la perfusion n'ont montré qu'une élévation transitoire et sont revenues à la normale à la 90 e minute (soit 30 mn après la fin de la perfusion). Les manifestations subjectives observées (légères céphalées, paresthésies) s'accompagnaient de soif et elles s'expliquent par la charge osmotique non négligeable et rapide. (PITTS 94).

La glucosémie s'élevait à partir de la fin de l'épreuve (0,70 g au début et 1,20 g à la 120e minute). Cette épreuve pratiquée dans trois cas d'acidose lactique congénitale (ISRAELS, HAWORTH) a montré à chaque fois une élévation anormalement haute et surtout prolongée de la lactacidémie.

2°) - L'acidose métabolique est majeure, nécessitant un traitement alcalinisant souvent massif par le bicarbonate de Na. Cependant le deuxième cas d'HAWORTH n'a reçu de bicarbonate que pendant une courte période, le malade NORDIO et le deuxième cas d'ERICKSON n'ont apparemment reçu aucun alcalinisant. Dans le cas d'HARTMANN, l'acidose et les besoins en bicarbonate ont diminué parallèlement à la baisse de la lactacidémie au cours de l'évolution. La même notion du parallélisme entre l'acidose et la lactacidémie se retrouve dans le cas de NORDIO. Mais dans d'autres cas, il ne semble pas exister de corrélation étroite entre l'acidose et la lactacidémie : pour le même taux de lactate sanguin, l'acidose se révèle plus ou moins sévère, selon les cas et dans un même cas elle présente des variations apparemment indépendantes de celles de la lactacidémie.

Une cétonurie permanente partiellement réduite grâce à la restriction lipidique constitue le trait biologique particulier de notre observation. Une cétonurie était également présente dans le premier cas d'HAWORTH. Dans les autres cas, ni cétonurie, ni anomalie métabolique susceptible d'être considérée en partie responsable de l'acidose métabolique ne sont signalées.

Le rôle des Corps cétoniques dans la genèse de l'acidose semble probable en raison de l'effet néfaste du régime riche en lipides sur l'état clinique et biologique, mais secondaire voire négligeable si l'on considère que le régime sans graisses faisant disparaître la cétonurie ne diminue en rien les besoins journaliers en bicarbonate. On peut admettre par conséquent qu'une certaine dissociation entre la sévérité de l'acidose et le taux de lactate sanguin n'est qu'un phénomène apparent et dû au fait que l'équilibre acide/base et le taux de l'acide lactique dans le compartiment plasmatique ne sont en fait qu'un reflet des réactions totales de l'organisme. La diffusion des bicarbonates, des ions H, et de lactate des deux côtés de la membrane cellulaire des différents tissus ; les mécanismes complexes régulateurs de l'équilibre acide/base survenant à chaque instant dans un organisme constamment soumis au déséquilibre sont des phénomènes qui

pourraient expliquer le manque apparent de corrélation parfaite entre le degré de l'acidose métabolique et le taux de la lactacidémie.

PATHOGENIE

Les problèmes pathogéniques des acidoses lactiques congénitales restent non résolus à ce jour. Les anomalies métaboliques constatées, jamais les mêmes, et parfois contradictoires, ne sont que des éléments d'approche pathogéniques. La lésion biologique pourrait consister en une anomalie unique ou en plusieurs troubles touchant une ou plusieurs des voies métaboliques directes (respiration cellulaire, métabolisme glucidique) ou indirectes (métabolisme lipidique) de l'acide lactique.

Les constations etiopathogéniques actuellement disponibles peuvent se grouper comme suit :

I - Les hypoxies d'origine cardiovasculaires sont, dans tous les cas éliminées soit par une saturation normale du sang artériel en oxygène, soit par le cathétérisme cardiaque (57) soit par l'absence de malformation cardio-vasculaire à l'autopsie (105 et notre cas).

II - Les glycogénose hépatiques ou hépatomusculaires sont écartées dans tous les cas de la littérature par : l'absence d'hypoglycémie, de cétose, par les épreuves de charges en hexoses par les test à l'adrénaline et au glucagon et par le caractère normal du glycogène musculaire (89) ou hépatique (55).

Les épreuves de charge en hexoses n'ont pas été pratiquées dans notre cas et il existait une cétonurie. Cependant, une glycogénose peut être écartée par a) l'absence d'hypoglycémie,

b) l'activité normale de la glucose 6 phosphate déhydrogénase érythrocytaire (1,36, l'activité témoin étant $1,27 \pm 0,20$),

c) la biopsie hépatique à l'âge de

3 mois qui a montré (Pr Ag. CHOMETTE) un tissu hépatique normal dans ses structures générales et dans l'architecture des travées. La recherche de graisses a révélé leur présence dans les cellules des travées, mais en faible quantité. Le glycogène était présent mais sans jamais réaliser l'intumescence beaucoup plus importante des polycories. Il était impossible de trouver dans ces caractères le substratum véritable d'une glycogénose.

III - L'étude des amino acides sanguins (à 3 reprises) n'a jamais montré d'anomalie. L'élévation de l'azote aminé urinaire constaté dans certains cas (105 et 57) est retrouvée chez notre malade (52 mg/ 24 H - 70 mg/ 24 H et 112 mg/ 24 H à l'âge de 3 mois) est sans signification particulière et probablement en rapport avec l'ostéoporose.

IV - Les isomères de la lactico-déshydrogénase dont l'anomalie qualitative (prédominance de l'isomère M) peut théoriquement expliquer un déséquilibre du système lactate/pyruvate en faveur de la formation de lactate, ont été étudiés dans 5 cas :

-- l'augmentation de l'isomère H de la LDH musculaire constatée dans deux cas (56 et 57) est une découverte inattendue et ne peut en principe expliquer l'hyperproduction lactique.

-- les isomères de la LDH sérique étaient normaux dans le cas de SCHARER (105) tandis que le taux global était franchement augmenté.

Les isomères et le taux de la LDH sérique étaient normaux dans les deux cas d'ERICKSON (36). Le taux de la LDH sérique était normal chez le malade de NORDIO (89). Le taux de la LDH érythrocytaire de notre malade est à 29, ce chiffre n'est pas significativement différent de celui des témoins adultes (16,8 + 3).

V - L'étude de la glycolyse a été différemment abordée par les auteurs et ceci pourrait expliquer la disparité des résultats.

a) HARTMANN (55) : la glycolyse musculaire serait exagérée de même que la déphosphorylation du glucose 6 phosphate hépatique, d'où une augmentation du glucose libre qui serait converti en lactate à un taux anormalement élevé par les érythrocytes.

b) NORDIO (89) : suppose également une glycolyse anormale, mais les arguments avancés sont plus fragiles.

c) L'hypothèse d'une glycolyse anormale des deux cas d'ERICKSON (36) semble avoir été soulevée devant la réponse exagérée à l'adrénaline, l'hyperglucosémie et l'effet favorable du régime riche en galactose.

d) Dans d'autres cas, la glycolyse est supposée normale (67, 57 et 105).

e) L'étude des enzymes érythrocytaires de la glycolyse de notre malade a été pratiquée au Laboratoire du Professeur CARTIER (Enfants Malades) - les résultats exprimés en micro Moles de substrat transformé en une minute sont les suivants :

- Phosphohexomutase = 0,45 (N = 0,296 $\pm$ 0,072)
- Hexokinase = 0,34 (N = 0,143 $\pm$ 0,032)
- Phospho isomérase = 9,1 (N = 6,96 $\pm$ 1,10)
- Phospho fructo kinase = 1,30 (N = 0,802 $\pm$ 0,20)
- Aldolase = 0,36 (N = 0,377 $\pm$ 0,063)
- Triose Phosphate isomérase = 252 (N = 257,7 $\pm$ 44,6)
- Phospho glycéraldéhyde deshydrogénase = 13,6 (N = 11,4 $\pm$ 1,9)
- Phospho glycérate Kinase = 41 (N = 26,7 $\pm$ 4,9)
- Phospho glycérate Mutase = 5,6 (N = 4,66 $\pm$ 0,89)
- Enolase = 3,18 (N = 1,45 $\pm$ 0,28)
- Pyruvate Kinase = 3,86 (N = 2,43 $\pm$ 0,45)
- Lactico déhydrogénase = 29 (N = 16,8 $\pm$ 3)
- Glucose 6 phosphate déhydrogénase = 1,36 (N = 1,27 $\pm$ 0,20)
- 6 phospho Gluconate déshydrogénase = 0,40 (N = 0,54 $\pm$ 0,10)

L'augmentation du taux de certains de ces enzymes ne semble pas significative à un seul examen et comparés aux chiffres des témoins adultes (pris comme valeur normale).

Le dosage des co-facteurs érythrocytaires effectué au même Laboratoire a montré une diminution de rapport $\frac{L\text{PNH}}{D\text{PN}}$ (malade = 0,50, - 2 témoins de même âge = 0,88 et 0,91). Ce résultat paraît surprenant si l'on considère l'augmentation du rapport L/P plasmatique dans notre cas. Les taux de pyruvate et de lactate érythrocytaires n'ayant pas été mesurés, l'interprétation devient impossible. De même que l'on ne peut pas dire si cette glycolyse enzymatiquement normale aboutit à la conversion de glucose en lactate en quantité normale ou élevée, le taux de la glycolyse n'ayant pas été calculé.

VI - Le métabolisme pyruvique via cycle de Krebs : ici aussi les protocoles d'étude varient d'un cas à l'autre et les anomalies retrouvées posent le délicat problème d'interprétation :

a) - l'aggravation de l'acidose lors de la substitution de bicarbonate par le citrate suggère à HARTMANN (55) une anomalie du cycle tricarboxylique en aval de citrate. Mais le taux sanguin de celui-ci se révèle normal. La diminution de taux d'acétylation du sulfanilamide laisse entrevoir aux mêmes auteurs un trouble au niveau de l'enzyme condensant.

b) - ce sont d'une part les éliminations urinaires faibles de citrate et d'alphacétoglutarate et d'autre part l'activité réduite de la succino déhydrogénase hépatique et musculaire qui suggèrent à NORDIO & COLL. (89) la possibilité d'une anomalie du cycle de Krebs.

Les mêmes auteurs évoquent également un trouble situé sur la voie d'entrée du pyruvate dans le cycle en invoquant l'effet favorable du pentothénate de calcium et du cocarboxylase sans exclure un effet du hasard.

c) - la production excessive de lactate pendant les périodes d'activité musculaire constatée grâce au cathétérisme suggère à ERICKSON & COLL. (36) un défaut de l'oxydation de DPNH par le cycle de Krebs. La valeur du quotient respiratoire constatée au cathétérisme, et le taux bas des AGLP, évoquent aux auteurs la possibilité de la formation de lactate à partir des acides gras via le cycle de Krebs, la possibilité d'une telle voie ayant été démontrée grâce aux études isotopiques (106).

d) - l'élimination urinaire d'alphacétoglutarate évoquerait pour ISRAELS (67) un bloc au niveau du cycle tricarboxylique, mais les enzymes du cycle sont normaux. L'exagération du shunt pyruvate/lactate lors de l'effort musculaire fait soulever dans le cas d'HAWORTH (57) la possibilité d'un défaut d'oxydation du pyruvate par le cycle de Krebs, mais ce n'est là qu'une hypothèse.

e) - dans le cas de SCHARER (105), l'hypothèse d'une anomalie du cycle de Krebs est soulevée devant l'élimination urinaire accrue de pyruvate et d'alphacétoglutarate et dans une moindre mesure de citrate et de l'aggravation de l'acidose par l'apport de citrate lors de la transfusion. Restent à localiser le niveau et la cause du trouble.

f) - dans notre cas, le taux peu élevé voire normal de la pyruvicémie laisse supposer un cycle tricarboxylique au fonctionnement sans anomalie majeure. Les taux du malate et de l'alphacétoglutarate sanguin sont trouvés dans les limites normales (4,04 et 1 mg/l). De tels arguments n'autorisent cependant pas à écarter définitivement un dysfonctionnement du cycle de Krebs.

VII - Métabolisme lipidique : L'obésité des cas d'ISRAELS où une hyperlipémie est présente semble dans le premier cas familial et constitutionnel. Le premier cas d'HAWORTH avait aussi une cétonurie signalée sans commentaire. SCHARER, soulève l'hypothèse d'une anomalie du métabolisme lipidique chez son malade. Elle consisterait en un blocage de la mobilisation des AGLP comme laisserait supposer : l'hyperlipémie, l'infiltration graisseuse généralisée,

l'absence d'élévation des AGLP après l'injection de la somathormone (agent lipolytique) et l'absence des corps cétoniques dans les urines.

Chez notre malade, les AGLP et les lipides totaux sériques, mesurés au 4e mois de la vie se sont révélés normaux (AGLP = 510 microgrammes) mais ils n'ont pas été contrôlés par la suite. L'infiltration graisseuse apparaît massive, généralisée et indiscutable par l'observation clinique, par la comparaison des clichés pris à 3 mois d'intervalle et par la stéatose hépatique qui s'est constituée au cours de l'évolution comme en témoigne l'étude comparative de la biopsie hépatique faite au 4e mois et des coupes réalisées sur les matériels post-mortem. Mais contrairement au cas de SCHARER, une cétonurie était constamment présente avec quelques variations tout au long de l'évolution. La cétonurie n'avait pas été signalée pendant la première hospitalisation de notre malade et elle était absente chez sa soeur. Les corps cétoniques de l'organisme humain sont au nombre de 3 : deux acides à 4 carbones (acide bêta hydroxy butyrique et acétoacétique) et l'acétone à 3 carbones :

L'acétoacétate se forme, au cours du catabolisme des AGLP par le mécanisme de la bêtaoxydation de Knopp, à partir de 2 molécules d'acétyl CoA qui se condensent en présence d'un enzyme (la bêta ceto acyl thiolase) pour former un corps à 4 carbones : acéto acétyl CoA. Celui-ci peut - soit perdre son CoA par l'action d'un enzyme hépatique (la déacylase) et former de l'acétoacétate, - soit fixer un 3e acétyl CoA selon l'hypothèse de Lynen et former le Bêta hydroxy méthyl glutaryl CoA (HMGCoA) lequel se clive à son tour en acétoacétate et acétyl CoA.

La biosynthèse de l'acétoacétate à partir des amino acides cétoogènes (en particulier leucine et valine) passe également par le bêta OH méthyl glutaryl CoA et elle est normalement minime par rapport à la biosynthèse d'origine lipidique.

De l'acétoacétate dérive :

- le bétahydroxy butyrate par réduction enzymatique grâce à une déhydrogénase à DPN : la D(-) Béta OH butyrate déhydrogénase,
- l'acétone par décarboxylation.

Les taux plasmatiques de ces trois corps cétoniques ont été peu étudiés ; il est admis cependant que normalement, le plasma contient deux fois plus de béta OH butyrate que d'acétoacétate. Ces deux corps cétoniques ont été dosés à plusieurs reprises et en même temps que le lactate et le pyruvate chez notre malade (Dr NORDMANN). Les résultats des mesures faites à l'âge de 4 mois, 5 mois et 7 mois, exprimés en m Moles/ml ont été les suivants :

- acétoacétate = 573 - 790 - et 480 (N = 15 à 225)
- béta OH butyrate = 171 - 425 - et 386 (N = 30 à 650)
- béta OH butyrate = 0,33 - 0,54 - et 0,8 (N = 1,4 à 4,3).

* Il existe donc une augmentation de l'acétoacétate et une baisse du rapport béta OH butyrate/acétoacétate. Les facteurs classiques de la cétogénèse peuvent a priori être éliminés :

- les AGLP qui peuvent augmenter la cétogénèse soit par la modification du potentiel redox, soit par des inhibitions enzymatiques directes, n'étaient pas élevés,
- le régime sans lipide n'a fait que réduire la cétose urinaire sans la faire disparaître.
- le diabète était exclu,
- les facteurs hormonaux régulateurs de la cétogénèse, bien que non explorés ne semblent pas pouvoir être mis en cause, et :
- il n'existait pas d'hyper aminoacidémie.

Une modification du potentiel redox de l'organisme peut théoriquement expliquer cette cétogénèse. Si par un trouble dans les mécanismes d'oxydoréduction cellulaires, les potentiels redox

teurs augmentent, l'élévation consécutive du rapport DPNH/DPN retentit sur les réactions catalysées par les enzymes DPN dépendants et en particulier la transformation du malate en oxaloacétate. La diminution de l'oxaloacétate disponible gêne l'entrée de l'acétyl CoA avec l'oxaloacétate.

Il est intéressant de comparer le rapport de $\frac{\text{b\acute{e}taOHbutyrate}}{\text{ac\acute{e}toac\acute{e}tate}}$ (qui est bas) avec celui de lactate/pyruvate qui est élevé.

Le système b\acute{e}ta OH butyrate/ac\acute{e}toac\acute{e}tate fait partie des transporteurs d'\acute{e}lectrons \`a DPN. De ce qui a \acute{e}t\`e dit \`a propos du m\`etabolisme de l'acidolactique (90, 61 et 109) on peut th\`eoriquement d\`eduire que la diminution du rapport substrat r\`eduit/substrat oxyd\`e dans l'\acute{e}quilibre b\acute{e}ta OH butyrate/ac\acute{e}toac\acute{e}tate s'accompagne de l'\acute{e}lévation du rapport du substrat r\`eduit/substrat oxyd\`e lactate/pyruvate (L.P.) gr\`ace aux lois d'\acute{e}quilibre des syst\`emes redox DPN. dépendants. Mais le raisonnement est possible dans le sens inverse. L'\acute{e}tat des autres syst\`emes transporteurs d'hydrog\`ene du malade et les activit\`es des enzymes r\`egissant les r\`eactions d'\acute{e}quilibre entre les substrats r\`eduits et oxyd\`es de ces syst\`emes restent inconnus et \acute{e}tant donn\`e la complexit\`e de ces syst\`emes quand on s'adresse non pas \`a un organe, mais \`a l'organisme, cette anomalie biologique particuli\`ere \`a notre cas n'a qu'une valeur d'orientation et ne constitue nullement une l\`esion biochimique \acute{e}claircissant le myst\`ere de la pathog\`enie des acidoses lactiques cong\`enitales.

Données anatomopathologiques :

Elles sont connues dans deux observations sur onze : celle de SCHARER et celle que nous venons de rapporter.

Sur le plan viscéral :

a) - dans le cas de SCHARER : la seule anomalie d\`ecouverte est une obs\`eité g\`en\`eralisée avec infiltration graisseuse et atrophie musculaire, surcharge graisseuse hépatique mais une teneur en glycog\`ene normale.

b) -- chez notre malade :

-- les organes suivants ont été trouvés macroscopiquement normaux et sans lésions histologiques spécifiques : thymus, thyroïde, poumons coeur, intestin grêle, rate, pancréas, reins, ovaires, utérus, trompes, surénales (la droite contenait un petit adérome cortico surénal typique) et le nerf médian.

-- une hépatomégalie importante (le foie pesait deux fois environ du poids normal) liée à l'existence d'une double surcharge glycogénique et graisseuse, alors que les prélèvements musculaires (diaphragme et paroi abdominale) et cardiaques ne montraient pas de surcharge glycogénique. La surcharge graisseuse n'est pas inattendue au niveau du foie parcequ'elle était généralisée. La surcharge en glycogène (laquelle existait au niveau du muscle chez le malade d'HARTMANN alors que le glycogène hépatique était plutôt diminué) paraît acquise quand on compare les matériels post-mortem avec la biopsie hépatique faite à l'âge de 4 mois. Pour des raisons précédemment invoquées, une glycogénose nous paraît exclue. On peut par contre, soulever l'hypothèse du rôle du régime diététique riche en calories et en hydrates de carbone ; l'exagération de la néoglucogénèse lactique ou encore à défaut de la glycolyse. De même l'infiltration graisseuse pose le problème des effets du régime, de la thérapeutique, et ceux de l'acidose elle même ou encore d'un défaut de la lipomobilisation, mais ce ne sont là que des hypothèses et il serait souhaitable qu'à l'avenir le métabolisme lipidique et ses régulateurs hormonaux soient étudiés parallèlement à la recherche pathogénique.

Sur le plan neuropathologique :

- Dans le cas de MONNET (117), les lésions encéphaliques se bornaient à une nécrose pallidale bilatérale à tendance cavitaire.
- Dans le cas de SCHARER (105), la nécrose siégeait au niveau du palidum,

- Dans notre cas, a) - l'étude de l'encéphale a montré (Dr J.M. RICHARDET)
- macroscopiquement : abondance du liquide sous-arachnoïdien - Dilatation des sillons, à la coupe : importante dilatation du système de l'ensemble du système ventriculaire. Il existe, à la face externe du ventricule latéral, à tous les niveaux et de façon très symétrique, une cavité pseudo-kystique séparée du ventricule par une mince membrane. La substance blanche est très réduite, et à certains niveaux, disparaît presque entre le cortex et la cavité péri-ventriculaire. Aucune lésion au niveau des noyaux gris centraux. Les coupes du tronc cérébral ne montrent pas non plus de lésions nécrotiques.
- microscopiquement : seule une coupe passant par la corne frontale du ventricule latéral a été étudiée (paraffine-hématine-éosine). Nécrose de la substance blanche et gliose, sans caractères spécifiques, ayant abouti à une cavitation pseudo-kystique. Manifestation neuronale diffuse au niveau du cortex.

Cette nécrose de la substance blanche est superposable à celle découverte chez la sœur de la malade.

- b) - On a eu à l'autopsie la surprise de découvrir de volumineuses masses prévertébrales formées par un syphathome sympathogonique absolument caractéristique.

Il est peu probable que les lésions nécrotiques de l'encéphale soient une coïncidence, la souffrance neurologique clinique majeure faisant partie du tableau dans tous les cas rapportés. Sont-elles secondaires, à l'hyper-lactatémie, ou à la lésion biochimique sous-jacente ? Ces questions restent sans réponse à l'heure actuelle.

La découverte d'une tumeur sympathique maligne est un fait troublant quand on sait le rôle des catécholamines dans la genèse d'une hyperlactatémie. Mais un argument de poids en faveur de la nature fortuite de cette association dans notre cas est que l'hyperlactacidémie n'est jamais signalée jusqu'à présent, au cours de telles tumeurs chez l'enfant. Les hyperlactacidémies d'origine néoplasiques décrites sont observées chez l'adulte au cours de Hodgkin (108), myélomes multiples, leucémies en période de rémission ou en poussées allant parfois jusqu'à l'acidose (41) et chez les enfants atteints de leucémie (41). Dans leur pathogénie sont discutés les rôles respectifs de l'hypocapnie (par atteinte nerveuse), l'hypoxie (en période de poussées, et éventuellement l'emploi des vaso-presseurs) et l'hyperproduction de lactate par les cellules néoplasiques en métabolisme anaérobie.

THERAPEUTIQUE :

Le traitement symptomatique de l'acidose décrite à propos de l'acidose lactique "idiopathique" de l'adulte reste entièrement valable pour les acidoses lactiques congénitales ; la nature et la dose de l'agent alcalinisant (bicarbonate ou tham) restent fonction de cas. Suspicion d'une acidose lactique ou l'existence d'une cause connue d'hyperlactatémie au cours d'un état d'acidose contre-indique la surcharge lactique que réalise l'alcalinisation par le lactate de sodium.

Le traitement à visée pathogénique doit être, dans la mesure du possible, orienté, sinon adapté, selon la lésion biochimique que l'on suspecte ou que l'on découvre :

- a) - la glycolyse anaérobie peut être inhibée par l'emploi de fluorure de sodium, mais il existe un risque d'intoxication.
- b) - l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs peut être facilitée par l'apport du pentothénate de calcium (constituant du COA) de la thiamine, de la pénicillamine, ou de l'acide lipocaique (hépatotoxicité).
- c) - l'emploi du nicotinamide (vitamine PP) constituant de DPN = NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et de TPN = NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) et l'utilisation de la riboflavine (vitam. B 2) faisant partie du groupement prosthétique des ferments jaunes, n'ont pas amené de résultats chez notre malade. Leur emploi est théoriquement justifié.
- d) - les agents oxydants (bleu de méthylène) sont en théorie indiqués quand le potentiel réducteur domine (hypoxie ou élévation du rapport L/P). Utilisé par SCHARER, le bleu de méthylène n'a donné aucun résultat (il est vrai que dans son cas, le rapport L/P était peu élevé ou normal).
- e) - les tentatives diététiques ont été empiriques ou fonctions de la modification de la lactacidémie au cours des épreuves de charges. L'efficacité du régime riche en galactose reste un cas unique et sans base biologique (36).
- f) - les rares succès thérapeutiques enregistrés ont été transitoires et la possibilité d'une coïncidence de la thérapeutique utilisée avec une rémission spontanée de la maladie reste du domaine du possible.

ENCEPHALOPATHIE NECROTIQUE SUBAIGUE INFANTILE

Malgré la diversité des appellations de cette maladie décrite en 1951 par LEIGH, un tableau clinique assez évocateur et des lésions anatomiques monomorphes en font une entité anatomo clinique précise. Après avoir brièvement décrit les lésions anatomiques avec leurs rares variantes topographiques, nous ferons une revue quasi complète de la littérature sur le plan clinique et biologique afin de pouvoir discuter ses éventuels rapports avec les acidoses lactiques congénitales.

LESIONS ANATOMIQUES

Le trait anatomique pathologique caractéristique de cette maladie c'est la remarquable symétrie axiale des foyers lésionnels nécrotiques des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Les structures lésées de façon bilatérale et presque symétrique sont les suivantes (TOMMASI & COLL. 117)

1°) - Dans les noyaux gris centraux -

- le thalamus, les noyaux sous thalamiques (corps de Lys)
- le pallidum, la substance grise para ventriculaire,
- le noyau coudé et le Putamen sont moins fréquemment touchés,
- mais l'atteinte des noyaux gris centraux n'est pas obligatoire.

2°) - dans les pédoncules cérébraux -

- la calotte (plus particulièrement la substance grises péri acquéducale avec les noyaux du III) la substance réticulée
- le locus niger sont atteints dans la majorité des observations,
- l'atteinte des tubercules quadrijumeaux est assez souvent signalée.

3°) - dans la protubérance - la calotte et ses diverses formations grises, et dans le bulbe les noyaux gris de la calotte, la substance réticulée, les olives sont les sièges d'élection.

- 4°) - les noyaux dentelés, les nerfs optiques et dans la moëlle la substance grise et les cordons postérieurs peuvent être atteints.
- 5°) - le système nerveux périphérique et autonome rarement exploré anatomiquement, est parfois normal et parfois touché.
- 6°) - le paléocortex et le néocortex hémisphériques sont très généralement indemnes. La substance blanche du centre oval est très souvent intacte, mais elle peut être le siège de lésions soit en foyers limités, soit étendues et diffuses :
 RICHTER (101) - WOHLWILL (128) - POSER (97) - THIEFFRY (115) -
 WORSELEY (129) - TOMMASI (117) - YASHON (122) -

Les corps mamillaires ont été trouvé lésés dans quelques observations : TUTHILL, - EIBEN (34) - WORSELEY (129) - YASHON (122) - KAMOSHITA (70) -

Contrairement à l'encéphaopathie de WERNICKE par avitaminose B1, où le tubercule mamillaire est atteint plus constamment.

LA STRUCTURE DES PROCESSUS LESIONELS COMPORTE :

- 1°) - une raréfaction tissulaire plus ou moins profonde allant de la destruction quasi complète jusqu'à une simple spongiose aréolaire du neuropile,
- 2°) - une hyperplasie capillaire qui n'est jamais isolée et intéressée, lorsqu'elle existe, les régions où la spongiose est accusée.
- 3°) - les corps neuronaux et les axones sauf dans les régions d'atteinte tissulaire maximale sont souvent signalés comme relativement respectés. La démyélinisation est également variable et manifeste dans les seules régions profondément nécrosées.
- 4°) - les lésions ne comportent jamais d'hémorragie ni de dépôts anormaux ni d'exudation cellulaire inflammatoire,

5°) - l'intensité du processus varie selon les régions, mais reste symétrique par rapport à la ligne médiane sur les formations paires intéressées.

REVUE CLINIQUE & BIOLOGIQUE DES CAS DE LA LITTERATURE -

Depuis l'observation de LEIGH, une soixantaine de cas d'encéphalopathies nécrotiques subaigües infantiles ont été rapportées.

Dans la majorité des publications, la description clinique se borne au tableau neurologique et les données biologiques manquent ou sont difficiles à interpréter faute d'être détaillées et précises : LEIGH - CRISTENSEN (1956) - GARCIN - RICHTER - REYE - TOM - CHRISTENSEN (1963) - THIEFFRY - BARGETON - FARKAS - EBELS - EIBEN - NAMIKI - ROBINSON - LAKKE - LEWIS -

Les observations de POSER et celle de WOHLWILL se distinguent par l'atteinte importante de la substance blanche. Celles de DAVIS et de COCHRANE comportent des lésions viscérales d'avitaminose B1.

Une acidose est signalée dans les cas de FIGIN, DAVIS, YASHON, KAMOSHITA, PROCOPI, TOMMASI, WORSLEY.

Le métabolisme pyruvique ou celui de la thiamine a été étudié dans les observations de GREENHOUSE, GIRARD, GLAYTON, WORSLEY & HOMMES.

LEIGH & COLL. (78)

Il s'agit d'un garçon normalement nourri et bien portant jusqu'à 8 mois, qui présente à partir de cet âge : une somnolence, une perte progressive de la vision et de l'audition. L'examen découvre une aréflexie pupillaire, une atrophie optique bilatérale, une hypertonie des extrémités, un babinski bitéral, et une aréflexie tendineuse. Ce malade est décédé en 6 semaines dans un tableau d'hyperthermie terminale.

FEIGIN & COLL. (38)

Le premier cas : est un enfant de sexe masculin, né à terme sans ictère néonatal, alimenté au lait évaporé et ayant reçu normalement du jus d'orange et des vitamines. Il a présenté quelques difficultés alimentaires (rejet, refus d'une partie du biberon) dès la période néonatale, il a tenu sa tête seulement vers l'âge de 7 mois. Hospitalisé vers l'âge de 12 mois, il est apathique, acidotique et déshydraté, incapable de s'asseoir seul, arriéré mental, et parmi les examens de laboratoire : une réserve alcaline basse. Il est traité par les vitamines et nourri au gavage ; mais le décès est survenu rapidement dans un tableau d'hyperthermie et d'insuffisance respiratoire sévère. Les signes neurologiques découverts étaient strabisme interne bilatéral, spasticité, diminution de la force musculaire aux quatre membres, un clonus bilatéral de rotule et des secousses des extrémités.

Le deuxième cas : est un garçon, deuxième enfant de la fratrie. Son frère aîné est le cas suivant. Les parents sont cousins germains et en bonne santé. Cet enfant n'a présenté aucun incident pathologique notable jusqu'à 17 mois, L'âge auquel l'examen met en évidence un retard moteur (l'enfant ne tient pas debout).

Il est hospitalisé trois mois plus tard et présente une ataxie, une hypotonie et des mouvements oculaires anormaux. Il est décédé subitement à l'âge de 21 mois.

Le troisième cas : est la soeur du précédent, née à terme et paraissant normale à la naissance. Elle a présenté de fréquentes infections des voies respiratoires supérieures dans les premiers mois de la vie. A l'âge de 8 mois, un strabisme interne de l'oeil gauche est noté et entre l'âge de 10 à 12 mois, des épisodes de vomissements avec anorexie, mais sans diarrhée, sont signalés. A partir de cet âge, l'enfant est devenue hypotrophique, puis arriérée. Les signes neurologiques constatés sont, outre le strabisme interne de l'oeil droit, un nystagmus intermitant, une ataxie marquée, un tremblement intentionnel et une hypotonie. Son état s'est détérioré progressivement à partir de l'âge de 12 mois aboutissant au décès à l'âge de 4 ans.

CHRISTENSEN & COLL. (17)

Il s'agit d'un garçon dont le frère aîné est décédé à l'âge de 7 mois d'une coqueluche. Il est né deux semaines avant terme, son développement paraissait normal, mais dès la période de la marche, le médecin de la famille a noté une instabilité de la jambe droite chez cet enfant par ailleurs normal. A l'âge de 2 ans 1/2, apparaît une hémiplégie droite qui s'améliore au cours des mois suivants, puis rechute et motive l'hospitalisation à 3 ans. L'examen neurologique note : parésie faciale inférieure droite, hémiplégie spastique droite prédominant à la jambe, Babinski droit et une dysarthrie. A l'âge de 6 ans 1/2 le tableau est dominé par une rigidité, une spasticité, peut-être avec une légère note athétosique, des troubles majeurs de la parole, des mouvements anormaux analogues à des spasmes de torsion, tandis que l'intelligence paraissait normale. L'évolution se fait par poussées, suivies de rémissions, avec de fréquentes hyperthermies, mais sans jamais de convulsions. Un strabisme divergent est apparu à 8 ans 1/2. Le décès est survenu à 10 ans 1/2, dans un tableau d'installation brutale comportant fièvre, respiration rapide, puis du type Cheyme Stockes.

GARCIN & COLL. (44)

Chez un enfant Malgache bien portant jusque là (sauf la difficulté de l'écriture notée de temps en temps, laissant présumer quelque désordre antérieur, remontant vers l'âge de 5 à 6 ans) apparaît à l'âge de 10 ans un tableau comportant des troubles dystoniques aux membres puis des mouvements athétoïdes, de l'hypoesthésie de l'hémicorps droit, enfin une baisse rapide de la vision et une phase de paralysies des nerfs craniens. Cette longue évolution a été jalonnée par des poussées successives sans signe respiratoire ni d'hyperthermie, jusqu'à l'apparition de paralysies bulbaires conduisant au décès à l'âge de 15 ans 1/2 sans que l'existence d'une cause carencielle ou toxique puisse être prouvée.

RICHTER (101)

Le premier cas est une fille née de parents jeunes et de bonne condition sociale, dont la première enfant est normale à 7 ans. Le développement psychomoteur de cette patiente est considéré comme lent à l'âge de 5 mois, mais aucune autre anomalie n'est signalée. Elle fait des crises convulsives toniques à l'âge de 8 mois qui cèdent au phénobarbital mais elle présente à cet âge une arriération indiscutable. A 11 mois, l'examen constate un strabisme divergent et une lenteur des réflexes photomoteurs. A l'âge de 16 mois, elle est flasque, ne réagissant pas aux stimulations auditives et visuelles et elle est aveugle. Les examens sanguins ne montrent rien de particulier. Elle décède en l'espace de 5 heures, après avoir présenté une cyanose et sombré dans le coma.

Le deuxième cas est une fille hospitalisée à l'âge de 6 mois 1/2 parce que ses parents trouvent son développement médiocre. L'interrogatoire apprend que l'enfant faisait des bruits ronflants au moment des repas, pendant plusieurs semaines vers l'âge de 4 mois 1/2, avec des régurgitations rapportées, dans un autre hôpital, a des "contractions spastiques du pharynx". A l'âge de 6 mois 1/2, elle est en relativement bon état trophique, mais profondément hypotonique, sans sourire, sans réaction aux stimulations audio-visuelles et sans réflexe photomoteur. Les fonds d'yeux sont normaux, mais un teint grisâtre des papilles est noté, les réflexes tendineux sont vifs et les cutanés plantaires en extension bilatérale. Elle est traitée par l'ACTH (10 U anciennes), mais à partir du 7e jour, on constate des secousses des extrémités et un certain degré de cyanose ; son état s'aggrave rapidement et apparaît l'encombrement bronco-pulmonaire aboutissant au décès à l'âge de 7 mois.

Le troisième cas est un garçon, fils unique, la mère a présenté 3 avortements spontanés avant sa dernière grossesse. L'enfant était difficile à alimenter dès la période néonatale, sans que l'examen radiologique montre d'anomalie gastro-intestinale majeure. Il pousse néanmoins assez bien, mais il n'a jamais relevé sa tête et jamais tenu assis seul. Hospitalisé à l'âge de 10 mois, l'enfant ne réagit qu'aux stimulations douloureuses, ses gesticulations spontanées sont inexistantes, ses réflexes photomoteurs sont lents et son fond d'oeil est normal. Il existe une paralysie vélopalatine, une spasticité des membres, avec des réflexes vifs. Il est dans un état végétatif, lequel va durer 12 semaines, et pendant cette période, il présente de temps à autre, des apnées, devient cyanosé et convulse. Ces épisodes deviennent de plus en plus sévères et certains d'entre eux nécessitent une respiration artificielle. Il est décédé à l'âge de 13 mois.

REYE (100)

Le premier cas est une fille dont la soeur aînée est décédée à l'âge de 2 ans, après avoir présenté une symptomatologie identique à celle de la malade. Le frère aîné est normal à 4 ans. Cette enfant est examinée à l'âge de 15 mois pour des difficultés alimentaires, un retard moteur et une faiblesse. 4 mois plus tard, l'alimentation devient encore plus difficile, la démarche est ataxique et apparaît un tremblement intentionnel de la main droite, sans nystagmus ni anomalie au fond de l'oeil. Elle est décédée subitement à l'âge de 23 mois. L'autopsie n'a découvert que des lésions neurologiques.

Le deuxième cas est un garçon dont trois frères et soeurs sont décédés en période néonatale d'une cause inconnue. La mère a eu deux avortements. Cet enfant a été examiné à l'âge de 16 mois pour une hypotonie avec des périodes de flaccidité extrême pendant lesquelles il présentait des difficultés respiratoires et faisait fréquemment des bronchites. Ces épisodes ont persisté pendant 2 ans et ont abouti au décès à l'âge de 3 ans et 4 mois, par une bronco-pneumonie terminale.

Le troisième cas est un garçon qui s'était développé normalement jusqu'à l'âge de 13 mois, prononçant quelques mots et pouvant se tenir debout. Il est examiné à l'âge de 15 mois pour une anorexie et une faiblesse d'apparition récente. A l'âge de 19 mois, il devient incapable de tenir debout et il est très hypotonique ; l'examen découvre un nystagmus et un tremblement de la tête. A l'âge de 2 ans apparaissent secondairement des difficultés respiratoires, il perd rapidement conscience et décède en 24 heures.

Le quatrième cas est un garçon avec un retard de développement. Il se mettait debout à l'âge de 2 ans, avec l'appui il faisait quelques pas avant de tomber. Les difficultés alimentaires apparemment dues à des troubles de la déglutition, et une régression psychomotrice, sont constatées à partir de 2 ans. Il est décédé dans un tableau de coma avec difficulté respiratoire à l'âge de 27 mois.

TOM & COLL. (116)

Il s'agit d'une fille née dans des circonstances normales de parents bien portants, dont les deux premiers enfants sont en bonne santé. Elle paraissait normale à 6 semaines, et n'a eu aucun incident pathologique néonatal. Hospitalisée à l'âge de 2 mois 1/2 pour des crises convulsives, elle est pâle, en état de choc, ses réflexes sont vifs, son LCR est normal, en dehors d'une hyperalbumino rachie (0,83 g) et elle décède en 24 H sans reprendre conscience.

CHRISTENSEN & COLL. (16)

Les antécédants familiaux de cette petite fille se révèlent sans anomalie. Les deux premiers enfants sont normaux. La naissance a été normale et l'enfant pesait 4,375 kgs. La médiocrité du développement moteur, sans autre signe pathologique a motivé une hospitalisation à 8 mois. Elle a marché seule à 2 ans. Des crises de pâleur s'accompagnant de cris ont été notées à partir de 2 ans et 8 mois. Hospitalisée à 3 ans, les positions assise et debout sont possibles avec l'aide, elle prononce quelques mots et l'examen met en évidence une hémiparésie gauche avec une hypertonie considérable des quatre membres et une hyper-réflexie. Entre l'âge de 3 et 5 ans, son état s'améliore et elle marche, mais de façon instable. Un syndrome pyramidal bilatéral est découvert à l'âge de 6 ans. Des difficultés à la parole, un nystagmus, un strabisme convergent et une rigidité de type extra pyramidal, sont les nouveaux éléments apparus à partir de l'âge de 7 ans. Elle s'améliore jusqu'à 10 ans où surviennent des crises-type petit mal. Une nouvelle aggravation est à nouveau notée. Des troubles respiratoires apparaissent à l'âge de 13 ans, nécessitant une trachéotomie deux semaines avant son décès. L'intelligence de cette enfant semblait conserver tout au long de l'évolution.

THIEFFRY & COLL. (115)

Le premier cas est un enfant de sexe masculin d'origine espagnole dont les parents et le frère aîné sont en bonne santé. La naissance et la période néonatale semblent avoir été normales, mais dès les premiers mois, l'enfant apparaît en retard par rapport à son frère aîné. Il a commencé à marcher à l'âge de 23 mois, date à laquelle on remarque l'existence d'un tremblement. A l'âge de 27 mois, les parents l'hospitalisent en raison d'une pyrexie mais son état s'aggrave brusquement à l'hôpital et il présente un arrêt

respiratoire qui cède à des manoeuvres de respiration artificielle ; la RA est de 35,5 meq/l. Les troubles respiratoires nécessiteront par la suite une ventilation artificielle pendant laquelle le pH sanguin est à 7,33. Pendant 2 jours, de nouvelles crises dyspnéiques brutales vont se répéter, obligeant à la trachéotomie. Puis l'état respiratoire s'améliore et l'examen neurologique met en évidence : un tremblement intentionnel aux membres supérieurs, une paralysie de la verticalité associée à une rétraction des paupières supérieures une vivacité des réflexes tendineux, sans anomalie du fond d'oeil. Un nouvel ionogramme montre un pH à 7,45. La trachéotomie est refermée 2 semaines plus tard et la marche devient à nouveau possible quoique saccadée et rapide. Un mois après son hospitalisation surviennent des épisodes de pâleur intense avec fixité du regard, puis des arrêts respiratoires conduisant rapidement au décès.

Le deuxième cas concerne un enfant (fille) qui a deux soeurs et un frère bien portants et dont le développement s'est poursuivi normalement jusqu'à l'âge de 15 mois. A partir de 18 mois, elle ne fait plus de progrès et présente des vomissements, et survient la régression psychomotrice qui aboutit en deux mois à un état semi-comateux végétatif. Le retard staturo-pondéral est important, l'hypotonie majeure sans paralysie, les yeux sont animés de mouvements désordonnés en tous sens. Le fond d'oeil est normal et le LCR montre une albuminorachie à 0,90 grammes. Le décès survient à l'âge de 23 mois.

BARGETON-FARKAS, BRISSAUD & COLL. (4)

Le premier cas est le frère aîné de la fratrie dont les observations sont relatées. Les parents sont cousins germains et leurs deux premiers enfants âgés de 14 et 8 ans sont bien portants. La naissance et la période néonatale sont sans anomalie, mais le développement pondéral a été médiocre malgré une alimentation sans reproche. Les acquisitions psychomotrices ont été normales jusqu'à 11 mois, mais faibles ou même nulles à partir de cette date. Un strabisme interne avec lenteur des photomoteurs est notée à 19 mois. La régression psychomotrice débute à l'âge de 21 mois en même temps qu'apparaissent des mouvements athétosiques, des grandes crises de contractures toniques et des troubles massifs de la conscience, sans signes pyramidaux et sans anomalie du fond d'oeil. Le décès survient quelques semaines plus tard à l'âge de 2 ans dans un tableau d'hyperthermie brutale accompagnée d'une éruption vésiculeuse.

Le deuxième cas est le frère cadet du précédent. Le développement psychomoteur est normal jusqu'à l'âge de 7 mois 1/2. A cette date l'apparition de crises anormales inaugure la maladie. La régression psychomotrice survient rapidement quelques jours plus tard. Hospitalisé, il ne semble pas voir, (il existe un strabisme interne, mais les pupilles réagissent bien à la lumière et le fond d'oeil est normal. La nuque est ballante mais les membres en contracture. Des secousses brusques, non rythmées apparaissent de temps à autre, prédominant aux membres supérieurs. A la face

existe un mouvement de machonnement permanent avec, par instants, protrusion de la langue. L'évolution dure 6 semaines, marquée notamment par des crises convulsives et d'une pyrexie sans localisation viscérale infectieuse, pendant lesquelles vont apparaître des signes végétatifs sévères tels que crises d'hypersudation, accès de pâleur, polypnée sine materia puis des irrégularités respiratoires et une tachycardie sévère. Le décès survient au cours d'une crise convulsive généralisée. (9 mois).

EBELS & COLL. (33)

Le premier cas est un garçon né un mois avant terme d'une grossesse normale. Les parents sont consanguins et dans les antécédents familiaux on souligne l'existence de plusieurs cas d'oligophrénie et de cécité inexpiquée. Dans la fratrie, il y a 4 enfants : le frère aîné, décédé à 2 ans d'une maladie neurologique similaire, le frère cadet est le 2e cas de la publication et une soeur aînée est en bonne santé. L'enfant se développait normalement au début, mais par la suite, sa démarche n'a jamais été stable et les troubles sérieux ont commencé à l'âge de 21 mois ; difficultés à la marche avec chutes fréquentes, puis hypotonie et somnolence. A 22 mois, il présente des épisodes de perte de conscience accompagnés d'une respiration type Cheyne Stokes, un strabisme convergent, des mouvements oculaires verticaux, des myoclonies buccales, une hypotonie et un cutané plantaire en extension bilatérale. Il est ataxique et ses mouvements sont hypermétriques. Les examens sanguins de routine sont signalés normaux et l'équilibre acide-base n'est pas mentionné. L'apparition d'un encombrement respiratoire nécessite bientôt une ventilation assistée et l'enfant meurt dans un tableau d'hypotonie et d'hypothermie.

Le deuxième cas est le frère cadet de la fratrie et il est aussi prématuré de 1 mois. Suivi par le service de neurologie où son frère (cas 1) a été hospitalisé, son développement paraît normal jusqu'à l'âge de 20 mois, mais à cette date, la maladie se manifeste, comme pour son frère, par les troubles de la marche qui s'aggravent et motivent l'hospitalisation à 22 mois. Le tableau neurologique comporte : hypotonie, ataxie, signe de Romberg. Les examens sanguins et urinaires de routine sont signalés sans anomalie. Quelques heures après une encéphalographie gazeuse,

l'enfant devient comateux, hypotonique avec un nystagmus et des myoclonies, une respiration irrégulière. Il meurt en quelques jours.

Le troisième cas est une fille, sixième enfant, née à terme de parents non consanguins. Dans la fratrie, deux frères aînés sont décédés dans un tableau neurologique identique. Cette enfant se développait normalement, jusqu'à 5 mois, mais à cet âge elle présente quelques difficultés alimentaires et elle paraît trop calme ; examinée à l'hôpital, aucun signe anormal n'est remarqué. A l'âge de 11 mois, elle est réexaminée en raison de vomissements et de troubles de la déglutition, elle est grognon, inactive, arriérée mentale et moteur. Pendant quelques mois, son état va rester inchangé puis, vers l'âge de 20 mois, de nouvelles difficultés alimentaires, une régression psychomotrice, un strabisme divergent, une hypotonie, et des mouvements choréo-athétosiques en même temps qu'un retard statuo-pondéral sont notés. Elle est morte rapidement, déshydratée et comateuse à l'âge de 22 mois. Les examens sanguins et urinaires de routine, sont signalés normaux.

Le quatrième cas est un garçon né normalement et à terme. Ses parents sont en bonne santé et non consanguins ; leur troisième enfant (un garçon) est décédé à l'âge de 7 ans d'une maladie neurologique similaire. Plusieurs parents maternels sont clygoph-rènes. Cet enfant semble avoir un développement psychomoteur lent dès la période néonatale et d'après la mère, il faisait de fréquentes fausses-routes. A l'âge de 18 mois, le tableau neurologique est riche, avec : un systagmus divergent, ataxie, hypotonie, vivacité des réflexes, les examens de routine sanguins et urinaires sont nombreux. Revu, à l'âge de 4 ans, il est dans un état semi-végétatif, somnolent, sans réactions et présente des difficultés respiratoires : dyspnée type Cheyne Stokes nécessitant une respiration contrôlée, les signes neurologiques sont enrichis d'un Babinski droit, d'une lenteur des photomoteurs, et d'un nystagmus horizontal. Les examens de routine sanguins et urinaires sont signalés normaux. Le décès survient à l'âge de 4 ans et 2 mois, dans un tableau comportant des myoclonies, un coma et une hypotension.

Le cinquième cas est une fille, première enfant de parents bien portants et non consanguins. Les 5 autres enfants sont en bonne santé. Cette enfant s'est développée normalement jusqu'à l'âge de 14 ans, mais à cet âge la maladie se révèle brutalement : au début c'est l'aspect d'une gastro-entérite mais très vite suivie par un subcoma, une hypothermie, une hypotension avec les examens sanguins et urinaires de routine normaux ; puis survient une légère amélioration très vite démentie par l'apparition des signes neurologiques qui constituent un mois après le début de la maladie, un tableau déjà riche : somnolence, nystagmus, hypotonie, dysphagie. Une nouvelle amélioration est notée et elle quitte l'hôpital, mais elle est réadmise 3 mois plus tard avec : somnolence, amimie faciale, nystagmus, tremblements intentionnels, ataxie, tétraparésie, hypertonie et dysarthrie. Une nouvelle rémission qui dure un an et pendant laquelle elle peut fréquenter l'école, est suivie d'une nouvelle rechute (ataxie, dysarthrie, paralysie du VII). Réhospitalisée, elle meurt subitement à l'âge de 15 ans 1/2.

EIBEN & COLL. (34)

Il s'agit d'un enfant de 9 mois qui présente un tableau épileptique 4 jours après une affection fébrile et non spécifique. Les convulsions sont jugulées par les sédatifs intra-veineux, mais l'enfant reste hyperthermique et comateux et il meurt 5 H 1/2 après le début des crises convulsives. L'autopsie montre des lésions neurologiques typiques. L'interrogatoire des parents apprend qu'une soeur du malade est décédée dans un tableau identique il y a 7 ans ; et la revue des matériels pathologiques démontre l'identité du processus. Les antécédants familiaux apprennent que le premier et le deuxième cousin maternels ont survécu avec de séquelles neurologique à une maladie brève, non spécifique, étiquetée d'"encéphalite aiguë". L'étude généalogique retrouve 12 autres cas familiaux ayant eu la même maladie neurologique et dont le début était accompagné dans chaque cas d'un épisode fébrile aigu et non spécifique. Dans certains de ces cas (Greenhouse ' 53 ') le

taux de la thiamine dans le sang a été trouvé bas. Mais l'activité de la transcétoylisation n'a pas été mesurée.

NAMIKI (87)

Il s'agit d'une fille japonaise, née de parents cousins germains. Le développement a été médiocre dès les premiers mois et elle marchait à 2 ans 1/2 avec difficultés et elle paraissait apathique. A 13 ans, elle présente un retard stature-pondéral important et un strabisme divergent (qui semble avoir existé depuis l'âge de 4 ans), avec un nystagmus horizontal de l'oeil gauche, mais une acuité visuelle normale. 4 mois avant son décès survenu à domicile, dans des circonstances inconnues, elle a été consultante dans un hôpital pour une "fatigue générale" ; elle avait 15 ans. L'autopsie a été faite 12 heures après le décès et a montré des lésions typiques. Dans la fratrie on note que le premier enfant est décédé d'une pneumonie en période néonatale et qu'un autre garçon, ayant, semble-t-il présenté une "faiblesse musculaire" et des difficultés à la marche est mort à 3 ans. Un seul enfant de la fratrie est bien portant. Il faut noter qu'il y avait à l'autopsie une pancrétite aigue nécrosante, une pyélonéphrite droite, et des calcifications tubulaires rénales et que les lésions neurologiques intéressaient non seulement le système nerveux central, mais aussi les racines rachidiennes et certains des nerfs périphériques.

YASHON & COLL. (122)

Le premier cas est une fille née à terme et normalement de parents bien portants, dont le premier enfant (7ans) est en bonne santé. Elle sourit tôt, elle tient la tête et tient même assise à 3 mois 1/2. Mais la régression psychomotrice apparaît à partir de cet âge et réalise rapidement un tableau de cachéxie avec attitude de décébration, Babinski bilatéral sans paralysie des nerfs craniens. Elle est nourrie à la sonde et trachéotomisée en raison de l'encombrement bronco pulmonaire. Les examens de Laboratoire sont restés normaux. Le décès est survenu à 12 mois.

Le deuxième cas est une fille dont la maladie semble avoir débutée à 6 mois avec l'existence d'un retard de développement et d'un aspect hagard des yeux. Elle a tenu assise à 10 mois mais elle n'a jamais marché. Hospitalisée à l'âge de 16 mois elle présente un retard staturo-pondéral moyen, une arriération profonde, un nystagmus horizontal, avec atrophie optique et une hépatomégalie modérée. L'interrogatoire apprend que la naissance, la période néonatale sont sans incident, qu'un autre enfant de la fratrie est en bonne santé et un oncle est spastique. L'évolution est marquée par une détérioration progressive et par la survenue des épisodes de diarrhée alternant avec constipation sévère, faiblesse, anorexie, vomissements, hyperventilation, cyanose, choc et des difficultés d'alimentation. Les examens urinaires sont normaux, la phénylcétonurie absente, les transaminases, le cholestérol, la glycémie, les clichés du crâne et du squelette, les tests hépatiques sont sans anomalie. Les électrolytes sanguins révèlent à plusieurs occasions une acidose corrigée par la perfusion intraveineuse (l'équilibre acide-base n'est pas mentionné). Le décès est survenu à 21 mois.

Le troisième cas est un enfant âgé de 6 ans, de sexe masculin, de race noire, et dont la maladie commence brutalement 6 semaines avant son hospitalisation par des convulsions de l'hémicorps gauche à type Tonico clonique, suivies d'une phase stuporeuse. Les antécédants personnels et familiaux sont sans particularité notable. L'examen neurologique montre une parésie faciale centrale, une hypotonie/axiale des membres, un Babinski bilatéral. Les convulsions sont jugulées par le phénobarbital et une amélioration est notée les jours suivants, mais son état s'est rapidement détérioré avec apparition de nouvelles crises convulsives et des mouvements athétosiques. L'évolution est fatale en 6 semaines dans un tableau de bronco-pneumonie terminale.

Le premier cas est un garçon, le 5ème enfant d'une mère bien portante. La grossesse a été normale et la délivrance spontanée. L'enfant pesait près de 4 kilos à la naissance, une respiration lente avec cyanose des extrémités a nécessité une oxygénothérapie immédiatement après l'accouchement ayant fait recéder rapidement les troubles. Les étapes de son développement jusqu'à 11 mois, se montrent strictement sans anomalie. A 14 mois, il présente une affection fébrile et par la suite son développement psychomoteur s'arrête, il perd du poids et il présente quelques anomalies : inclinaison latérale de la tête, déviation de l'oeil droit, brèves périodes de fixité du regard, des infections ORL répétées et des vomissements. Hospitalisé à l'âge de 16 mois, on lui découvre une parésie faciale et un Babinski gauche, plus une hypotonie globale et modérée. 4 mois plus tard, un épisode fébrile avec raideur de la nuque est noté à l'occasion d'une pharyngite et 11 mois plus tard, des convulsions localisées à gauche font leur apparition, survenant la nuit, et résistant aux hydantoïnes. A l'âge de 28 mois, le Babinski est bilatéral, la démarche instable et l'hypotonie s'accompagne d'une diminution de la force musculaire. A l'âge de 2 ans 1/2, à l'occasion d'une laminectomie pratiquée en raison d'une anomalie découverte à l'artériographie évocatrice d'une malformation vasculaire, des difficultés respiratoires surgissant, nécessitant une trachéotomie et conduisant au décès à l'âge de 2 ans et 7 mois.

Le deuxième cas est une fille dont les parents sont consanguins et dont une soeur aînée est normale à 4 ans. Le développement semble avoir été lent dès les premiers mois. A l'âge de 9 mois elle présente une faiblesse musculaire apparue à la suite d'une infection respiratoire. A partir de 12 mois, le développement moteur s'arrête. Hospitalisée à 16 mois, le tableau clinique comprend : hypotonie généralisée avec diminution de la force musculaire aux membres, une parésie faciale, un nystagmus intermittent sans anomalie du fond de l'oeil et un Babinski bilatéral. Son intelligence est estimée normale et parmi les examens complémentaires, on note une hyper-albuminorachie (2,58 g). A 18 mois, elle devient somnolente au décours d'une infection respiratoire. Hospitalisée à nouveau sa respiration est lente et faible, le tableau neurologique inchangé, mais elle présente au cours de l'examen une respiration type Cheyne-Stokes apparue brutalement et accompagnée de cyanose. A la suite d'une apnée, l'intubation, puis la trachéotomie deviennent nécessaires et l'enfant reste sous la ventilation assistée jusqu'à son décès à l'âge de 17 mois.

LAKKE & COLL. (74)

Il s'agit d'un enfant du sexe masculin dont le développement semblait normal jusqu'à l'âge de la marche. Les troubles ont débuté par des difficultés à la marche et une anomalie du comportement est survenue à l'âge de 2 ans. Hospitalisé, l'examen découvre chez cet enfant apathique, des mouvements nystagmiformes, une ataxie avec signe de Romberg, sans anomalie papillaire ni du fond d'oeil. En 4 jours, se développe une ophtalmoplégie en même temps que l'ataxie s'accentue, surtout au niveau de l'hémicorps gauche où elle s'accompagne d'hypotonie. 3 semaines plus tard, une nouvelle aggravation est notée, le nystagmus est devenu bilatéral, les photomoteurs sont absents et la respiration superficielle. Le décès est survenu à l'âge de 2 ans à la suite d'une intervention pour suspicion d'une tumeur de la fosse postérieure.

KAMOSHITA & COLL. (70)

Le premier cas est une fille, née de parents bien portants, au terme d'une grossesse normale, accouchement sans incident. Dans la fratrie, on note qu'un frère aîné (12 ans) est atteint d'une paralysie cérébrale avec arriération. Cette enfant est hospitalisée à 3 mois pour des crises convulsives, elle est peu active, suit peu la lumière et ses réflexes tendineux sont vifs et pendant qu'on l'examine elle fait plusieurs crises d'une durée de 10 à 15 secondes avec des mouvements de machonnement de la bouche, absence et fixité du regard, les membres inférieurs sont hypotoniques et les membres supérieurs plutôt hypertoniques. Les électrolytes sanguins sont signalés normaux, mais l'équilibre acide-base n'est pas mentionné. Une corticothérapie a été instituée et les crises ont progressivement diminuées. A l'âge de 7 mois 1/2, le fond d'oeil était normal, mais une paralysie bulbaire progressive s'est installée conduisant au décès à l'âge de 8 mois.

Le deuxième cas est un garçon de race noire sans antécédents familiaux ou périnataux particuliers. Il était apparemment normal jusqu'à l'âge de 15 mois et à cette date, la mère remarque une respiration bruyante, par la suite, la démarche devient chancelante du côté gauche avec chutes de plus en plus fréquentes motivant l'hospitalisation à l'âge de 16 mois 1/2. L'examen montre une ataxie, seul signe clinique anormal. Les jours suivants, l'enfant présente une éruption fébrile avec énanthème, puis il devient somnolent et les signes neurologiques s'enrichissent d'un Babinski et d'un hyporéflexie. Une biopsie hépatique montre un taux élevé de glycogène, mais sans cirrhose et une activité normale de l'enzyme branchant, de la phosphorylase, et de la glucose 6 phosphatase. A l'âge de 20 mois, surgissent des difficultés respiratoires s'aggravant progressivement avec des périodes d'apnées et conduisant au décès à l'âge de 20 mois.

Le troisième cas est une fille mexicaine née sans incident pathologique. La soeur cadette de la malade est décédée d'une maladie neurologique similaire et dans la famille, on note un cousin arriéré mental, une tante ayant eu des crises convulsives. Jusqu'à l'âge de 14 mois, elle semblait normale et les troubles ont commencé par les anomalies de la marche. Elle est hospitalisée à l'âge de 17 mois avec le diagnostic de la maladie de Gaucher. Le décès survient à l'âge de 2 ans précédé pendant deux jours d'une faiblesse généralisée, d'une respiration irrégulière avec pâleur marquée, de coma et d'hypothermie.

Le quatrième cas est une fille qui paraissait normale jusqu'à l'âge de 2 semaines, date à laquelle elle devient somnolente, refuse ou vomit la plus grande partie de ses biberons. Son régime est modifié et un traitement au phénobarbital est institué. Elle est constipée mais sans jamais avoir eu de diarrhée. Admise à l'âge de 2 mois 1/2, son développement paraît bon, mais elle est indifférente. La trophicité et l'aspect de la peau semblent sans anomalie, l'hémogramme est normal, il existe des traces d'albumine et d'acétone dans les urines, la glucosémie est à 0,62 g/l, la réserve alcaline à 9 volumes pour 100 ml de plasma, la calcémie = 90, la phosphorémie = 80 mg/l. L'urée sanguine et le LCR sont normaux. L'enfant commence à convulser le jour même de l'admission et sa respiration devient rapide et laborieuse. Elle est traitée par le gluconate de calcium et le lactate 1/6e molaire intraveineux. Son état reste médiocre, un traitement anticonvulsif est institué et l'enfant placée sous la tente à oxygène et traitée par l'ampicilline en raison d'une fièvre à 38°4. Malgré une dose adéquate de lactate 1/6e molaire, elle reste acidotique et une deuxième dose de lactate lui est injectée. L'enfant devient comateuse et un traitement sédatif continu est nécessaire pour prévenir les convulsions. Ses membres sont hypertoniques et un nystagmus est noté. Au 4e jour de l'hospitalisation elle reste encore en état d'acidose et une nouvelle dose de lactate 1/6e molaire est administrée. Mais la respiration devient laborieuse avec une expiration bruyante et l'enfant décède. L'autopsie découvre un gros foie

d'aspect jaune pâle et un oedème pulmonaire. L' microscopique hépatique montre une surcharge graisseuse marquée sans cirrhose. Les lésions encéphaliques sont typiques.

POSER & Van EOGAERT (97)

Il s'agit d'une fille aux antécédants périnataux sans anomalie. Elle fait une chute à l'âge de 3 ans suivie d'une parésie de la jambe gauche qui cède en quelques jours. A l'âge de 4 ans, nouvelle chute avec perte de conscience et hémiplégie droite cédant au bout de 4 à 5 jours, mais laissant une faiblesse du membre supérieur droit. Ces deux épisodes sont considérés rétrospectivement comme des crises convulsives avec des signes post-critiques. Quelques mois plus tard, l'enfant tient difficilement sa tête, sa jambe droite est faible, ses réflexes sont vifs et le cutané plantaire en extension bilatérale. A l'âge de 6 ans au décours d'une infection fébrile, et touchant également les autres membres de la famille, (qui sont très vite guéris), la respiration de l'enfant devient superficielle, irrégulière, et elle sombre en obnubilation. A l'hôpital l'examen montre qu'il existe des mouvements divergents des globes oculaires et que les membres sont en flexion mais flasques, les réflexes tendineux exagérés. La malade succombe rapidement à une paralysie respiratoire centrale à l'âge de 7 ans.

WOHLWILL & CCLL. (128)

Le premier cas concerne un garçon dont les antécédants familiaux se montrent sans particularité. Cet enfant était normal jusqu'à l'âge de 4 mois, il tenait parfaitement sa tête à cet âge. Mais rapidement il devient indifférent et ne tient plus sa tête. Les convulsions apparaissent à la fin du 4e mois avec hypertonie, révulsion oculaire, opisthotonos et absence de quelques secondes et il devient anorexique. A 5 mois 1/2, il se présente en attitude d'opisthotonos mais sans rigidité, ses yeux sont animés de mouvements désordonnés, il ne semble ni voir ni entendre, ses pupilles réagissent lentement à la lumière mais le fond de l'oeil est

normal. Le réflexe tonique de la nuque est exagéré et le cutané plantaire en extension bilatérale. Plusieurs épisodes infectieux respiratoires surviennent à partir de cet âge et l'enfant décède d'une pneumonie terminale à 9 mois.

Le deuxième cas est une fille ayant présenté un ictère physiologique à la naissance. Les différentes étapes de son développement montrent une lenteur dès le début, celle-ci se confirme dès l'âge de 10 mois. A l'âge de 20 mois apparaissent des crises convulsives généralisées avec extension de la nuque et rigidité des membres. A 2 ans, on lui découvre une tétraplégie spastique au décours d'une infection fébrile d'une durée de 2 semaines. Elle meurt à l'âge de 3 ans dans un tableau de décérébration. Une hyperalbuminorachie était notée (1,33 g/l).

LEWIS A.J. (79)

Ce cas concerne une fille, sans antécédant héréditaires anormaux. La période néonatale est marquée par une anorexie. Hospitalisée à l'âge de 8 mois, pour insuffisance pondérale et apathie, elle présente des convulsions au 6e jour d'admission, suivies d'apnées nécessitant une trachéotomie et une respiration assistée. Au 7e jour, ses pupilles sont dilatées et fixes, son EEG est plat et la mort survient 2 jours plus tard.

DAVIS & COLL. (22)

Il s'agit d'un garçon de race noire dont les lésions histologiques viscérales, notamment cardiaques, sont typiques de l'avitaminose B1. Il est né à terme et nourri au sein le 1er mois, il présente un eczéma à l'âge de 1 mois qui motive un changement de régime et il est nourri au lait de soja. L'analyse ultérieure de ce régime a montré qu'il apportait en partie, par une faute de préparation, seulement le 1/6e ou le 1/10e de la quantité de thiamine requise pour un enfant de cet âge. Cette carence d'apport a duré trois mois. A l'âge de 5 mois 1/2, une semaine avant son hospitalisation, l'enfant devient irritable, apathique, vomit, et

son rythme respiratoire s'accélère. L'examen d'entrée note qu'il est conscient, fébrile (36°), tachycardique (160/mn) et tachypnéique (40/mn). La peau est légèrement pâle mais non déshydratée, le foie déborde les fausses côtes de 1 cm. L'examen viscéral notamment pulmonaire est normal de même que l'examen neurologique, si ce n'est un clonus du pied. Les anomalies biologiques trouvées sont : l'acétonémie, l'acétonurie, une organoacidurie de 24,9 meq/l, un pH sanguin à 7,1, une RA à 3,6 meq/l, et une chlorémie à 116 meq/l, une urée sanguine à 1,11 g/l, la glycémie est normale, et le pH urinaire acide. Les 36 premières heures de l'hospitalisation, l'état de l'enfant reste stationnaire mais il s'aggrave soudainement au 3e jour avec : pâleur, tachypnée et semi-coma. L'examen de laboratoire montre : une acidose et une azotémie. La perfusion intraveineuse de 300 ml de lactate 1/6e molaire avec 50 ml de bicarbonate de soude à 3,75 g% ne permet pas d'éviter l'issue fatale survenue 3 heures après le début de cette perfusion. La pyruvicémie et le test de tolérance à la thiamine se sont révélés normaux chez la mère.

COCHRANE & COLL. (19)

Ce cas concerne un petit garçon Canadien décédé à l'âge de 7 mois 1/2 et dont les légions histologiques cardiaques sont caractéristiques de l'avitaminose B1. Il est né à terme et s'est développé jusqu'à 4 mois 1/2, âge auquel un régime à base de lait de soja a été prescrit en raison d'une diarrhée. Vers l'âge de 6 mois son appétit baisse et des vomissements apparaissent puis deviennent fréquents ; le développement psychomoteur de l'enfant semble en retard et une ophtalmoplégie apparaît à l'âge de 7 mois 1/2 motivant l'hospitalisation. L'examen d'admission confirme l'ophtalmoplégie chez cet enfant en assez bon état trophique, parfaitement conscient mais légèrement déshydraté. Le reste de l'examen clinique est négatif. L'enfant est mis sous perfusion, mais deux jours plus tard, il devient brutalement inconscient et cyanosé. Le calcium intra-veineux et une transfusion restent inefficaces. Une aggravation survient avec : cyanose intense, gaps respiratoires, raidissement des membres et l'enfant demeure comateux avec

avec une respiration du type Cheyme-Stockes jusqu'à son décès survenu 4 jours plus tard. Les examens de laboratoire ont montré des électrolytes sanguins normaux, une RA à 19 meq/l, un pH à 7,35 une chlorémie à 99 meq/l, une urée sanguine à 0,77 g/l et un liquide céphalo-rachidien clair avec 3,20 g d'albumine et 103 lymphocytes.

PROCOPIIS & COLL. (98)

Il s'agit d'un garçon né normalement et sans antécédents familiaux. Entre l'âge de 17 et 23 mois, cet enfant a été hospitalisé à 3 reprises pour des vomissements et des troubles de conscience et une ataxie à la marche a été notée au cours de l'une de ces hospitalisations à l'âge de 18 mois. Les examens de laboratoire avaient montré à cette occasion une albuminorachie à 1 g/l, mais les électrolytes sanguins et les analyses urinaires se sont révélés sans anomalie. Réhospitalisé à l'âge de 26 mois, pour des vomissements, il est hypophique, hyptonique, ataxique, tachycardique et apyrétique. Il n'existe pas d'anomalie oculaire. L'année suivante, l'ataxie s'exagère rendant la marche impossible. A l'âge de 3 ans 1/2, une nouvelle hospitalisation est motivée en raison d'une toux accompagnée d'une respiration laborieuse et rapide (42/mn), les électrolytes sanguins sont normaux et les urines acides. Les clichés pulmonaires découvrent un foyer au poumon gauche. La PCO₂ est de 17 mmHg, la RA = 13,4 meq/l, le pH sanguin = 7,33 lors de l'admission. 10 jours plus tard, les examens de contrôle montrent PCO₂ = 28 mmHg, RA = 16,7 meq/l et pH sanguin = 7,34. Le foyer pulmonaire guérit sous antibiotiques et l'enfant quitte l'hôpital pour être réadmis un mois plus tard avec : fièvre, vomissements et hyperventilation (rythme = 52/mn). L'ataxie l'arriération et l'hypotonie se sont encore accentués, les photomoteurs sont lents et les papilles pâles. L'apyrexie est obtenue par les antibiotiques et l'on note chlorémie = 111 meq, PCO₂ = 40 mmHg, et RA = 17 meq/l. Les semaines suivantes, on note des périodes où l'ataxie s'exagère et s'accompagne d'un nystagmus qui devient bientôt permanent. Il est décédé subitement à l'âge de 3 ans et 9 mois.

Le premier cas concerne un garçon aux antécédants héréditaires sans particularité. Dans ses antécédants personnels, on note : un ictère néonatal sans incompatibilité ayant duré 3 semaines et rétrocedé spontanément, des épisodes respiratoires répétés régressifs à caractère infectieux banal, une hypotonie qui fut notée dès l'âge de 4 mois avec recrudescence aigüe à 11 mois accompagnée de tachycardie, et parallèlement à l'hypotonie, la croissance staturopondérale se faisait mal ; un nystagmus intermittent fut remarqué dès l'âge de 4 mois avec une baisse de l'acuité visuelle et par la suite d'une pâleur papillaire au fond d'oeil. L'éveil psychique semblait cependant satisfaisant. A l'âge de 14 mois, l'apparition brutale de troubles de comportement, d'anomalies respiratoires, (grandes inspirations), et une hypotonie majeure avec pâleur intense nécessitent l'hospitalisation. L'enfant devient rapidement comateux avec mydriase bilatérale, tachycardie (à 160) et le bilan pratiqué montre : hyperazotémie, hyperglycémie, RA = 43 volumes et un pH sanguin oscillant entre 7,02 à 7,15, un ionogramme subnormal. Malgré les mesures de réanimation, l'enfant meurt après une courte évolution à l'âge de 14 mois. A l'autopsie on note une stéatose hépatique discrète.

Le deuxième cas est une observation purement anatomique. Les auteurs font mention dans leur publication :

- à l'observation d'une grande acidose lactique congénitale, (cas de MONNET, rapporté par PETEL & COLL. à la Société de Pédiatrie, Réunion de Paris du 19 mars 1968) où les lésions encéphaliques se bornaient à une nécrose pallidale bilatérale à tendance cavitaire, très voisine de celle de l'intoxication oxycarbonée, mais elle n'avait nulle part la structure des altérations caractéristiques de l'encéphalopathie nécrotique subaigüe.
- à un troisième cas observé après la rédaction, où la séméiologie avait été évocatrice du vivant du malade et où les lésions anatomiques avaient ceci de particulier qu'elles intéressaient

de façon massive la substance blanche des hémisphères cérébraux, en dehors des localisations classiques de la maladie. D'autre part, l'encéphale de cet enfant présentait une agénésie partielle du corps calleux.

GREENHOUSE & COLL. (53)

Ce cas concerne une fille dont les antécédants anténataux et périnataux ne signalent aucun fait pathologique. Elle paraissait normale en période néonatale et les troubles ont commencé à l'âge de 2 mois par une anorexie, des vomissements et une faiblesse des cris. Puis, un fléchissement pondéral, des secousses oculaires et une tachypnée intermittente ont été remarqués par la mère. Cet ensemble inquiète les parents dont le troisième enfant (un garçon) est décédé à l'âge de 5 mois après avoir présenté à partir de 2 mois, un tableau symptomatologique comprenant : faiblesse, vomissements, perte de poids, mouvements oculaires désordonnés et des signes respiratoires mal définis. Les 3 autres membres de la fratrie (9, 8 et 2 ans) sont en bonne santé. La malade est hospitalisée à l'âge de 3 mois, elle paraissait apathique, indifférente à son entourage et sans poursuite oculaire. Son périmètre crânien est normal, son poids est un peu faible, ses papilles sont pâles et ses yeux animés de mouvements spontanés conjugués, mais sans nystagmus. La succion est pauvre, la nuque hypotonique, les réflexes archaïques un peu exagérés mais il n'y a pas d'autres signes anormaux à l'examen. Pendant l'hospitalisation, le poids reste stationnaire, et l'enfant est traitée par la thiamine intra-musculaire puis per os, le diagnostic posé par élimination étant celui d'une encéphalopathie nécrotique subaiguë. Ce traitement est poursuivi 4 semaines sans résultat sur l'état neurologique et clinique de l'enfant. Une aggravation est notée au bout de quelques semaines sur le plan psychomoteur et respiratoire (respiration irrégulière) en même temps que l'on remarque un encombrement nasal permanent et une hépatomégalie. Le décès survient à l'âge de 4 mois et 23 jours. Les investigations complémentaires : les examens de routine sanguins et urinaires

sont normaux, l'équilibre acide/base n'est pas mentionné, les transaminases et la LDH sériques sont normales, la lactacidémie est de 320 mg/l et considérée comme normale. La détermination de la transcétolisation a montré une activité normale éliminant un déficit en thiamine ou un défaut du métabolisme de celle-ci. Les lésions hépathiques étaient du type congestif.

GIRARD (46)

Le premier cas est un garçon âgé de 6 mois 1/2 hospitalisé pour des crises cloniques des paupières et des épisodes passagers de perte de conscience. Le développement a été normal jusqu'à là mais à l'examen on note une augmentation du volume du crâne et la ponction révèle l'existence d'un hématome sous dural bilatéral qui va tarir en 3 semaines. Mais l'enfant sombre dans un état d'encéphalopathie profonde, il devient inconscient, la vue et l'audition s'abolissent, le phomoteur n'est plus retrouvé et l'on note un mélange d'hypo et d'hypertonie avec mouvements automatiques anormaux au niveau des membres. Le décès survient à 3 ans 1/2.

Le deuxième cas est le quatrième enfant de la fratrie du cas précédent. Les deux autres enfants nés dans l'intervalle sont normaux. La naissance se passe bien, mais au 16e jour de sa vie l'enfant est amené à l'hôpital pour un épisode de somnolence profonde avec déshydratation. Cet épisode est passager et le développement semble reprendre normalement. Cependant, à l'âge de 3 mois 1/2, l'enfant est réadmis pour mouvements cloniques des paupières supérieures, somnolence avec petites pertes de conscience et augmentation du volume du crâne. La ponction de la fontanelle montre un épanchement bibatéral et l'enfant sombre dans un état analogue à celui de son frère. L'activité psychique est abolie, les paupières sont animées de clonies, les yeux présentent des mouvements anormaux à type de révulsion ou des mouvements synergiques, des épisodes de strabisme passager externe sont notés, le photomoteur est très lent et l'amaurose complète. Au niveau des membres il existe un mélange d'hypo et d'hypertonie et des

mouvements anormaux : soit secousses brusques et limitées, soit des mouvements du type choréo athétosique avec parfois une ébauche d'enroulement.

Les investigations complémentaires :

A - Chez le deuxième cas

- pyruvicémie de base = 16,9 mg/l (N = 5 à 10)
- hyperglycémie provoquée avec dosage concomitant de pyruvicé : celle-ci a un taux de départ plus élevé et son élévation est nettement plus importante et plus prolongée (au-delà de 2 heures) par rapport aux témoins,
- carence vitaminique B1 éliminée par le dosage de vitamine B1 dans le sang, l'urine, le LCR,
- activité cocarboxylasique du sang identique à celle des témoins
- lactacidémie = 330 mg/l (N1 = 170 à 230)
- acides citriques et maliques du sang = N1
- acide alpha cétooglutarique sanguin élevé ?
- activité des enzymes : LDH - Malique déshydrogénase = N1
succinodéshydrogénase nulle !

B - chez le père de ces deux enfants, la courbe de la pyruvicémie s'établissait nettement au-dessus des courbes normales lors de l'épreuve d'HGP et surtout elle ne revenait pas à la normale 2 H 1/2 après l'ingestion de sucre.

C - Essais thérapeutiques -

- administration de thiamine pendant 15 jours : nouvelle courbe de pyruvicémie peut-être un peu moins anormale ?
- perfusion de cocarboxylase : aucun résultat,
- acide lipoïque (administré pendant 15 jours) ; une nouvelle courbe de pyruvicémie au cours d'HGP, quoique partant d'un taux de base élevé, s'élève moins et surtout elle revient à la normale après 2 H 1/2,
- 20 jours après l'arrêt de l'acide lipoïque, la courbe de la pyruvicémie était de nouveau superposable à la première courbe avant tout traitement.

Le troisième cas est un petit garçon hospitalisé à 3 mois 1/2 pour désintérêt de l'entourage et cris anormaux. Il ne semblait pas voir et le réflexe photomoteur était extrêmement lent. On notait des épisodes de strabisme droit et gauche transitoires, un mélange d'hypo et d'hypertonie, des mouvements automatiques aux membres et à la face et enfin un épanchement sous dural gauche. Celui-ci a nécessité une trépanation pour pouvoir être évacué. L'enfant est mort brusquement 12 jours après cette intervention.

WORSLEY & COLL. (129)

Ces auteurs publient sous le titre d'"acidose lactique avec encéphalopathie nécrotique" l'observation de deux frères dont le tableau clinique et les lésions neurologiques sont caractéristiques de la maladie de LEIGH, FEICIN & WOLF ; le deuxième frère présentait en outre une hyperlactacidémie et son pH sanguin était trouvé bas.

Les parents sont bien portants, non consanguins, et leur lactacidémie est normale. La soeur de ces deux enfants est également en bonne santé avec une lactacidémie normale. Les antécédents familiaux sont sans anomalie notable.

Le premier cas, c'est le frère cadet. Son développement était tout à fait normal jusqu'à l'âge de 15 mois 1/2 (il marchait normalement et disait quelques mots) date à laquelle quelques heures après une vaccination antivariolique, il fait une crise convulsive généralisée et une semaine plus tard sa démarche devient ataxique. L'ataxie s'accroît en 3 semaines et apparaît un tremblement intentionnel. En même temps que ces troubles neurologiques, on assiste à des épisodes d'hyperventilation durant 3 ou 4 heures ; ceux-ci s'accompagnent quand ils sont fréquents, de difficultés d'alimentation, de majoration des troubles ataxiques et quand ils sont prolongés, de cyanose et de refroidissements des extrémités. Des mouvements spontanés brusques sont notés au niveau des membres, ils ressemblent à des crises convulsives mais il n'y a pas de perte de conscience. L'évolution est marquée par une perte progressive des acquisitions psychomotrices, l'hypotonie

des signes pyramidaux, une atrophie optique bilatérale et des troubles trophiques (sécheresse de la peau, chute de cheveux). Les périodes d'hyperventilation sont devenues plus fréquentes, les secousses musculaires plus marquées (en partie contrôlables par le chloral) et de nombreux épisodes infectieux respiratoires ont nécessité une antibiothérapie. La thérapeutique alcalinisante a comporté le bicarbonate puis le citrate, elle a corrigé l'acidose biologiquement mais n'a eu aucun effet ni sur les signes neurologiques ni sur l'hyperventilation. Le décès est survenu à l'âge de 25 mois.

Investigations complémentaires :

1 - dans le sang - les électrolytes sont normaux sauf la chlorémie qui est plutôt élevée : 102 à 115 meq/l. L'équilibre acide/base est signalé une première fois : $\text{pH} = 7,36$ - $\text{RA} = 19$ meq
une deuxième fois : $\text{pH} = 7,28$ - $\text{RA} = 13$ meq

La phosphorémie est plutôt basse : 30 à 40 mg/l. Les transaminases sériques sont franchement élevées mais les tests fonctionnels hépatiques sont normaux. La chromatographie des acides organiques sanguins est normale sauf une hyperlactacidémie.

2 - le LCR est normal, l'EEG montre un tracé globalement paroxystique.

3 - dans les urines - le pH est dans les zones acides et la chromatographie met en évidence une hyperaminoacidurie globale (les acides aminés sanguins sont normaux).

4 - le système lactate/pyruvate -

- en dehors des périodes d'hyperventilation (mais la PCO_2 n'est pas mentionnée) la lactacidémie est de 305 et 387 mg/l (limite supérieure normale = 180 mg/l), la pyruvicémie est de 21 à 24 mg/l. L'excès de lactate calculé ne dépasse pas 29,7 mg/l (normal)
- pendant une période d'hyperpnée, la lactacidémie s'est élevée jusqu'à 540 mg/l.

5 - la glycolyse -

- la glucosémie est basse (0,33 g/l)
- les corps réducteurs sanguins sont normaux (0,60 et 0,95 g/l) - la différence entre ces deux résultats s'expliquerait d'après les auteurs par le fait que les métabolites phosphorylés de la glycolyse font également partie des sucres réducteurs et l'augmentation de leur taux pourrait expliquer l'anomalie suivante.
- la production lactique au cours de la glycolyse érythrocytaire est anormalement élevée par rapport aux témoins et elle excède le taux de la conversion du glucose comme si le lactate provenait d'une autre substance. Cependant, la possibilité du rôle précurseur des aminoacides dans la formation lactique a été éliminée par l'addition d'alanine dans le milieu d'incubation érythrocytaire.

Essai thérapeutique : le fluorure de Na (5 mg/j) a été essayé à un stade avancé de la maladie. L'amélioration psychomotrice semble avoir été nette, mais l'enfant restait hyperpnéique et la lactacidémie élevée (414 mg/l), L'arrêt de cette thérapeutique a été suivie d'une aggravation clinique.

Le deuxième cas est le frère aîné de la fratrie, il a présenté des secousses musculaires du type myocloniques survenant environ une fois par semaine et durant quelques minutes, s'accompagnant de perte de conscience, entre l'âge de 3 à 10 mois. Ces troubles ont cessé entre 10 et 14 mois et l'enfant a marché à cet âge, mais la marche semblait instable. Hospitalisé à 19 mois c'est un enfant arriéré à l'examen neurologique normal, et il présente un épisode de myoclonie avec perte de conscience. A l'âge de 22 mois, l'hyperpnée est noté à l'occasion d'une rechute et l'examen de laboratoire montre : Natrémie = 161 meq - chlorémie = 115 meq - RA = 15 meq - et un pH urinaire = 6. L'évolution est marquée à partir de cette date par des périodes d'hyperventilation, la régression psychomotrice, l'apparition des signes pyramidaux et une paleur papillaire. La RA a été retrouvée à 15,5 meq, et le pH

urinaire à 5,5. Un essai thérapeutique au citrate de K et au bicarbonate de Na a entraîné une amélioration. L'enfant est décédé en collapsus à l'âge de 2 ans. Il existait une aminoacidurie généralisée. Le système lactate/pyruvate n'a pas été exploré.

CLAYTON & COLL. (18)

Ces auteurs rapportent trois cas dans la même fratrie. La connaissance des lésions anatomiques du premier cas, leur a permis un diagnostic clinique et des investigations biologiques chez les suivants.

Les parents sont bien portants, non consanguins et leur premier enfant, un garçon âgé de 11 ans est normal.

Le premier cas concerne le deuxième membre de la fratrie, un garçon qui était apparemment normal jusqu'à l'âge de 13 mois, si ce n'est une cyphose marquée en position assise. A l'âge de 13 mois, il présente une pyrexie avec vomissements et convulsions et à partir de cette date, il devient hypotonique, perd ses acquisitions psychomotrices et vomit par périodes. Le LCR est hyperalbumineux (1g/l), les électrolytes sanguins sont normaux, des épisodes de fièvre, de vomissements et de déshydratation nécessiteront plusieurs hospitalisations jusqu'à l'âge de 2 ans et 7 mois où l'examen note : retard staturopondéral moyen, hépatomégalie de 3 cm sous le rebord costal, périmètre crânien un peu gros et hypotonie marquée aux membres. L'enfant reconnaît son entourage mais l'arriération est profonde. Les papilles sont très pâles, mais il n'existe pas d'autres signes neurologiques. Les 5 mois d'hospitalisation seront marqués par des périodes de fièvre, de sueur profuse, de vomissements, de déshydratation et parfois de la rigidité de la nuque. On remarque aussi la survenue des épisodes de respiration profonde et bruyante, particulièrement aux moments où l'enfant est manipulé ou excité et des moments oculaires anormaux. L'état clinique s'est progressivement détérioré, aboutissant au décès à 3 ans et 7 mois, les examens urinaires et sanguins de routine sont sans anomalie. La biopsie musculaire a montré un aspect histologique normal, le système lactate/pyruvate et l'équilibre acide/base n'ont pas été étudiés.

Le deuxième cas est une fille, troisième membre de la fratrie. Le développement semble avoir été normal jusqu'à l'âge de 11 mois, et à cet âge, alors qu'elle marchait et pouvait dire quelques mots, surviennent brutalement une faiblesse musculaire avec hypotonie et des épisodes de vomissements avec perte de poids. La régression psychomotrice est rapide et massive. Examinée à l'âge de 14 mois, c'est une enfant hypotonique qui ne tient pas sa tête, mais suit des yeux, et il n'y a pas d'autres signes neurologiques anormaux. A partir de l'âge de 2 ans et 9 mois, on constate comme chez son frère, l'existence d'une respiration bruyante et de mouvements oculaires anormaux. Les épisodes périodiques d'une durée de 3 jours, de vomissements spontanés, de déshydratation, et d'acidose, apparus vers l'âge de 2 ans persistent jusqu'au décès survenu brusquement à l'âge de 3 ans et 10 mois.

Les investigations complémentaires

- 1°) - les examens de routine du sang, de l'urine et du LCR sont normaux, les électrolytes sanguins sont signalés normaux sauf en périodes de vomissements et l'équilibre acide/base n'est pas mentionné.
- 2°) - la biopsie du muscle, du foie et de la rate a montré un aspect histologique normal.
- 3°) - la glycolyse érythrocytaire :
 - le métabolite intermédiaire trouvé en quantités notables est le fructose 6 phosphate, lequel n'a pas pu être mis en évidence chez les témoins.
 - la quantité totale des métabolites phosphorylés est la même que chez les témoins.
- 4°) - le système lactate/pyruvate :
 - la pyruvicémie constamment élevée est en moyenne de 21,7 mg/°° (limite supérieure normale = 14 mg/°°)
 - la lactacidémie moyenne est de 285 mg/°° (limite supérieure normale = 160 mg/°°)
 - la pyruvaturie moyenne est de 1,37 mg/kg/24 H (normal = 0,32 mg/kg/24 H),

5°) - le métabolisme pyruvique :

- a) - l'étude enzymatique post mortem a montré une activité normale des enzymes participant aux processus oxydatifs du pyruvate :
 - dans le foie : lipoate transacétylase - lipoate déhydrogénase - diaphorase - citrate synthétase - Coenzyme A - oxaloacétate carboxylase - fructose 1-6 diphosphatase
 - dans le cerveau : citrate synthétase,
 - cependant l'activité de la phospho fructokinase musculaire est abaissée,
- b) - le glyoxalate était présent dans le sang et dans les urines au début, mais il a rapidement disparu sous le traitement par la thiamine. Tandis que le méthyl glyoxal était absent dans le sang et dans les urines.
- c) - la thiamine est, en quantité normale, dans les érythrocytes, sous forme phosphorylée, son excretion urinaire s'est élevée normalement, par l'administration orale de vitamine B₁,
- d) - la transcétoxisation est normale dans le tissu cérébral post mortem.

6°) - l'étude du cycle de Krebs :

- l'alpha cétooglutarate sanguin moyen est de 1,5 mg/°°
(N1 = 0,8 mg/°°) -
- le succinate et le fumarate sanguins et urinaires sont à peine détectables à la chromatographie,
- la citratémie est de 14 mg/l (N1 = 21 mg/l)
- la citraturie est élevée.

Essais thérapeutiques :

- a) - l'administration de thiamine, de thiamine pyrophosphate et de D-Pénicillamine s'est révélée sans action sur l'état clinique et sur la pyruvicémie,

B) - le traitement par l'acide lipocaïque (5 mg/jour pendant 3 jours/semaine per os) et la vitamine B12 n'a pas significativement modifié la pyruvicémie.

Le troisième cas est la soeur cadette de cette fratrie, elle semblait normale jusqu'à l'âge de 10 mois et à cette date après un épisode bronchitique fébrile, elle devient apathique, hypotonique, et hospitalisée, on lui trouve une pyruvicémie à 22,5 mg/l et une lactacidémie à 160 mg/l. Le reste de l'examen est négatif sauf une légère hépatomégalie et un léger retard staturo-pondéral. Entre l'âge de 1 an et 2 ans, elle est hospitalisée à plusieurs reprises en raison des épisodes d'anorexie et de vomissements. A 2 ans, elle présente des mouvements oculaires anormaux et une respiration bruyante. A 2 ans et 4 mois, une thérapeutique associant l'acide lipocaïque et la vitamine B12 est essayé, mais l'enfant semble mal supporter la vitamine B 12 et l'acide lipocaïque est poursuivi seul. Une amélioration survient un mois après ce traitement et elle se poursuit jusqu'à l'âge de 3 ans et 7 mois, date à laquelle on note que l'enfant peut tenir debout sans appui, prononce quelques mots, joue avec ses poupées et ne vomit plus. La pyruvicémie redevient progressivement normale. Une nouvelle aggravation de l'état psychomoteur nutritionnel et respiratoire semble avoir coïncidé avec une période de quelques mois où la mère ouvrait les capsules contenant la poudre de l'acide lipocaïque et c'est cette poudre qu'elle donnait à l'enfant. A l'occasion d'une nouvelle hospitalisation à l'âge de 4 ans et 2 mois, l'acide lipocaïque est administré en injections intramusculaires : 2 semaines après le début de cet essai, les vomissements, l'anomalie respiratoire, et les mouvements oculaires anormaux cessent progressivement et l'enfant peut à nouveau tenir de petits objets, jouer, soulever sa tête et s'asseoir seule. La pyruvicémie à 13,3 mg/l au début des injections tombe à 11,3 mg/l à la fin. Mais l'hypotrophie demeure et les injections sont arrêtées à 4 ans et 9 mois, devant l'élévation des transaminases sériques, celles-ci redeviennent normales 4 mois après la suppression de l'acide lipocaïque. Pendant cette période, son état reste

stationnaire (tient assise, joue mais son langage est incompréhensible) puis les injections d'acide lipocaique sont reprises à raison de 5 mg deux fois par semaine. La pyruvicémie (de 8 à 13,6 mg/l) et la lactacidémie (200mg/l) sont normales. A 5 ans et 7 mois, elle semble plus éveillée, elle est propre le jour, réclamant son pot et l'on n'a plus noté de vomissements, de mouvements oculaires anormaux ni de respiration anormale. A 6 ans et 3 mois, elle tient debout avec appui, reconnaît les objets et réclame par gestes, mais de nouveaux signes neurologiques sont remarqués : ataxie et nystagmus. La pyruvicémie est de 10,9 mg/l et la lactacidémie de 124 mg/l. A partir de 6 ans 1/2, à la suite d'une amygdalite, son état se détériore rapidement, la respiration redevient anormale et elle présente des mouvements athétosiques et des crises convulsives. Le décès survient rapidement dans un tableau d'insuffisance respiratoire.

Les investigations complémentaires

1°) - les examens de routine du sang et de l'urine sont normaux, plusieurs épisodes d'acidose sont signalés, mais sans que mention soit faite à l'équilibre acide/base.

2°) - la glycolyse érythrocytaire

- le métabolite trouvé en quantité importante est comme pour le deuxième cas le fructose 6 phosphate,
- les esters phosphorylés sont normaux en quantité,
- la production de lactate à partir du glucose est diminuée par rapport aux témoins.

3°) - le système lactate/pyruvate

- la pyruvicémie est élevée (en moyenne 18 mg/l)
- la lactacidémie est normale ou basse.

4°) - le métabolisme pyruvique

- le glyoxalate était présent dans le sang et dans les urines au début, il a rapidement disparu sous thiamine et le méthyl glyoxal n'a pas été trouvé,

- la thiamine est en quantité normale dans les érythrocytes sous forme phosphorylée. La charge en thiamine a montré une élévation normale de son excrétion urinaire.
- la transcétoylisation érythrocytaire est normale.

5°) - l'étude du cycle de Krebs :

- l'alpha céto glutarate sanguin moyen est de 1,8 mg/l (normal = 0,8 mg/l)
- l'alpha céto glutarate urinaire est = à 1,6 mg/kg/24 H (normal = 0,49 mg/kg/24 H)
- le succinate et le fumarate sanguins et urinaires sont à peine détectables à la chromatographie,
- la citratémie est de 13 mg/l (normal = 21 mg/l) avant le traitement et en moyenne de 24 mg/l après le traitement par le lipoate,
- la citraturie est élevée,

Essais thérapeutiques :

La thiamine, le pyrophosphate de thiamine et la D-pénicillamine ont été essayés sans résultat. L'acide lipoïque semble avoir donné des résultats favorables cliniques et biologiques.

HOMMES & COLL. (60)

Il s'agit du plus jeune enfant d'une fratrie de 7 dont 3 membres sont décédés dans un tableau d'arriération mentale ayant débuté entre le 3e et le 6e mois de la vie. L'un des membres de cette fratrie est le 3e des cas rapportés par EIBELS. La naissance est normale et le développement sans incident jusqu'au 4e mois, âge auquel l'apparition de vomissements et de diarrhées motive l'hospitalisation. Les examens biologiques de routine se révèlent sans anomalie, et l'examen clinique neurologique normal. Une légère hyper aminoacidurie globale est notée. Il est hospitalisé à l'âge de 11 mois après avoir présenté pendant quelques semaines des épisodes d'anorexie, d'irritabilité et d'apathie. L'examen note : hypotrophie, légère déshydratation, mouvements oculaires anormaux, hypotonie et arriération mentale. L'EEG montre un aspect

paroxystique dans la région temporale droite. La réserve alcaline est à 21 meq/l, le pH à 7,54, la glucosémie à 0,46 g/l, - Natrémie, Kaliémie, chlorémie azotémie, phosphatase, phosphorémie, calcémie et magnésiémie sont normaux.

Une hyper-albuminorachie est notée. La lactacidémie est de 340 mg/l et la pyruvicémie de 44 mg/l. L'hyperglycémie provoquée avec dosage concomittant de lactate et de pyruvate, les tests à l'adrénaline et au glucagon n'ont pas montré d'anomalies. Un essai thérapeutique par l'acide lipocaïque (0,7 mg/kg/5 fois par semaine pendant 3 semaines) a été entrepris. On a constaté, l'arrêt des vomissements, un éveil psychique meilleur, un gain staturopondéral mais sans amélioration motrice. Les mouvements oculaires ont persisté, mais il a appris quelques mots et son intellect semblait moins en retard que son développement moteur. Deux semaines après le début du traitement, la lactacidémie tombe à la limite supérieure normale, puis augmente à nouveau pour atteindre le taux pathologique initial trois semaines plus tard. Cependant, l'arrêt de l'acide lipocaïque entraîne une nouvelle augmentation de la lactacidémie qui rétrocede sous un nouvel essai thérapeutique au lipoate. La pyruvicémie ne semble pas présenter de modification significative. L'exercice physique provoque une augmentation nette de la lactacidémie. Les taux élevés de la pyruvicémie et de la lactacidémie et le taux bas de la glucosémie ont fait évoquer une anomalie de la gluco néogenèse lactique. Une biopsie hépatique a montré que l'activité de la pyruvate kinase était normale alors que celle de la pyruvate carboxylase faisait défaut, évoquant la possibilité d'un blocage entre le pyruvate et l'oxalo acétate. Cette observation n'a pas encore eu de vérification anatomique.

TABEAU CLINIQUE -

De la revue des 54 cas cliniques de la maladie se dégage le tableau suivant :

La maladie semble toucher plus fréquemment les garçons (33 cas) que les filles (21)

Le caractère familial est certain 12 fois dans les 48 publications.

L'âge du début se situe avant le 6e mois dans 18 cas (généralement vers le 3e ou le 4e mois, une fois à 2 mois et deux fois à la période néonatale), entre le 6e et le 24e mois dans 36 cas et après 3 ans, dans 3 cas.

Le signe du début ayant attiré l'attention est :

- retard psychomoteur	:	20 cas
- convulsions.....	:	12 cas
- troubles de la marche	:	6 cas
- hypotonie	:	5 cas
- vomissements	:	4 cas
- tachypnée	:	1 cas
- hypertonie : 1 cas - hémiplegie : 1 cas - cécité : 1 cas.		

Le signe neurologique le plus constant est l'hypotonie (l'hypertonie est signalée dans 5 cas seulement), elle est axiale, mais elle peut intéresser les membres de façon moins constante.

La régression psychique est constante sauf dans les trois observations où l'âge de début se situe au-delà de la 3e année.

Les signes oculaires complètent très souvent le tableau : les mouvements anormaux des globes oculaires de type saccadé ou révolusif ; regard fixe, égarquillé, nystagmus intermittent ou permanent, paleur papillaire ou cécité (en partie responsable des mouvements anormaux), lenteur ou absence des réflexes photomoteurs, et des paralysies oculaires.

L'ataxie est souvent signalée, les paralysies bulbaires sont constatées en règle vers la fin, des signes pyramidaux ou des syndromes déficitaires variés sont également décrits.

L'hyperalbuminorachie est notée 6 fois, l'EEG n'a aucun caractère spécifique.

La durée de l'évolution varie de quelques heures (1 cas) à plusieurs années (3 cas), mais en moyenne elle oscille entre quelques mois à 2 ans. Des rémissions parfois longues sont suivies de poussées pouvant enrichir ou non le tableau clinique de nouveaux signes neurologiques, mais elles annoncent presque toujours une nouvelle étape dans la régression psychomotrice. La mort est parfois subite.

En dehors de la séméiologie neurologique, deux ordres de symptômes ont retenu notre attention :

- a) - le retard staturopondéral quasi constant semble lié aux conditions nutritionnelles précaires de ces enfants. Les troubles digestifs à type de vomissements ou d'anorexie sont pratiquement constants avec des recrudescences en période de poussée de la maladie, conduisant à la déshydratation, laquelle semble jouer un certain rôle dans les "états acidosiques" de ces malades.
- b) - les troubles respiratoires sont pour la quasi totalité des cas publiés, indubitablement d'origine neurogène. En effet, ils surviennent soit en phase de paralysie bulbaire terminale, soit chez des malades comateux depuis plusieurs jours ; ce sont pour la plupart des irrégularités du rythme respiratoire évoquant un dérèglement de la commande centrale. L'infection et l'encombrement bronco-pulmonaire chez ces malades alités depuis plusieurs mois ou années semblent des facteurs favorisant indiscutables. Mais dans certaines observations (PROCOPIIS - CLAYTON - KAMOSHITA 4e cas - WORSLEY - TOMMASI - GREENHOUSE) - une respiration à type de Cheyne-Stockes ou de tachypnée intermittente semble avoir été un signe prédominant. La symptomatologie clinique et biologique de ces troubles ne sont pas étudiés suffisamment en détail pour qu'il soit

possible de les attribuer avec certitude au désordre neurologique ou à une acidose métabolique que semblent suggérer certains auteurs. Deux remarques s'imposent à ce propos :

1°) - Il n'est pas insolite de constater des anomalies respiratoires de type Cheyne-Stokes dans une maladie touchant électivement la substance réticulée bulbaire et protubérentielle.

PLUM & COLL. (95) en étudiant les hyperventilations centrales chez l'homme ont constaté une hyperventilation clinique et biologique nette dans 9 cas d'atteinte protubérentielle, d'origine vasculaire, anatomiquement vérifiés alors que dans les 25 cas d'accidents vasculaires cérébraux sans atteinte protubérentielle, l'hyperventilation clinique était présente une seule fois et dans les autres cas, elle se traduisait uniquement par une anomalie biologique. Ces auteurs concluent que les lésions protubérentielles semblent spécifiques dans la genèse de l'hyperventilation clinique, peut-être du fait de l'absence de l'inhibition normalement exercée par la formation réticulée protubérentielle sur les centres respiratoires sousjacents.

2°) - Il semble que l'hyperventilation au cours de l'acidose métabolique ne soit possible qu'à partir d'un pH sanguin inférieur à 7,20 (KETTY & COLL. in 95), or une telle acidose n'a jamais été signalée au cours de la maladie de LEIGH (sauf le cas de TOMASI, mais au stade terminal). C'est pourquoi on peut jusqu'aux preuves biologiques contraires, penser que les troubles respiratoires constatés au cours de cette maladie, sont vraisemblablement secondaires aux lésions de la calotte bulbo protubérentielle.

ANOMALIES BIOLOGIQUES :

De la revue de la littérature se dégage 3 séries de notions concernant les troubles biologiques constatés :

1°) - Dans une première série de publications, aucune anomalie biologique n'est mentionnée, c'est la majorité des cas. Quelques observations (TUTHILL - 1960 ; ULE - 1959 ; TARISKA - 1964 ; PETERSON - 1964 - SOGA - 1967) ne nous ont pas été disponibles, cependant les auteurs qui les citent ne signalent pas de particularité biologique.

2°) - Une deuxième série de publications fait mention à l'acidose. Le 4e cas de KAMOSHITA, est particulièrement frappant par une acidose précoce et sans cause apparente. Le 2e cas de FIGIN présentait une acidose avec une RA basse. Le 2e cas de YASHON avait une hyperventilation avec des périodes d'acidose corrigée par le bicarbonate. Le premier cas de TOMASI avait une acidose métabolique transitoire accompagnée d'une hyperpnée à l'occasion d'une infection pulmonaire vers l'âge de 3 ans 1/2 mais les examens pratiqués auparavant étaient normaux. Il est impossible, faute de données biologiques détaillées, de trancher entre la nature primitive ou secondaire de ces acidoses. Mais l'ensemble clinico-biologique laisse penser que seul le 4e cas de KAMOSHITA pourrait entrer dans le cadre d'une acidose métabolique primitive, apparemment non expliquée par des troubles digestifs ou une déshydratation. Une acidose métabolique majeure est également présente à la période terminale du cas de DAVIS, mais ici, l'avitaminose B1 est certaine.

3°) - Dans une troisième série, l'étude biologique est plus détaillée, et elle servira de base à la discussion pathogénique de l'encéphalopathie nécrotique et ses relations éventuelles avec les acidoses lactiques congénitales.

PATHOGENIES :

1°) - La grande majorité des cas publiés ne comporte ni de troubles nutritionnel, ayant précédé de longue date les symptômes initiaux de la maladie, ni de facteur de carence vitaminique et ni d'anomalie métabolique évidente. Force est d'admettre pour ces

cas une étiologie dégénérative simple à moins que cette hypothèse ne soit démentie à l'avenir par la découverte d'une lésion biochimique constante et irréfutable.

2°) - Les lésions encéphaliques de carence en vitamine B1 (WERNICKE) ont le même aspect topographique que la maladie de LEIGH, à ceci près qu'elles touchent plus constamment le tubercule mamillaire, mais la possibilité de l'atteinte de ce dernier est actuellement admise par tous au cours de l'encéphalopathie nécrotique et l'on peut admettre par conséquent pour celle-ci une étiologie de carence en vitamine B1. Les nuances histologiques semblent trop précaires pour permettre une distinction, les observations de COCHRANE & De DAVIS, basées sur les données diététiques mais surtout histologiques et où l'atteinte cardiaque typique de Bérubéri coexiste avec les lésions encéphaliques caractéristiques sont particulièrement démonstratives.

Les travaux de DREYFUS & COLL. (29,30) ont porté sur les lésions biochimiques de la déficience en thiamine :

- a) - la carence en thiamine produit chez l'homme et chez l'animal des symptômes et des lésions tissulaires très semblables.
- b) - la topographie, la symétrie, et les attribus neuropathologiques de ces lésions sont en général comparables,
- c) - ces lésions sont de caractère nécrotique, elles atteignent plutôt les structures myélinisées que les éléments cellulaires. Il semble exister une vulnérabilité sélective de certaines régions à l'égard de l'état de carence.
- d) - les manifestations cliniques et neuropathologiques engendrées par la carence sont précédées d'une "lésion biochimique",
- e) - il n'existe pas de corrélation simple entre les taux de thiamine tissulaire du système nerveux et la sensibilité au manque de vitamine de certaines parties du cerveau.

f) - la transcétolase est un enzyme de la voie des pentoses qui a pour le coenzyme la thiamine pyrophosphate et elle catalyse la transcétolisation : transfert d'un radical CH_2OHCO depuis un ose cétonique sur une fonction aldéhyde d'un autre ose et l'une des deux réactions qu'elle catalyse est :

- xylulose 5 P + Ribulose 5 P $\xrightarrow{\text{Transcétolase}}$ Triose P + Sédoheptulose 7 P
 - la deuxième réaction aboutissant à la formation du fructose.

La transcétolase existe dans les hématies et son taux reflète de façon significative la disponibilité en thiamine de l'organisme. Son activité est expliquée en microgrammes de sédo heptulo 7 phosphate par ml de sang total et par heure. Sa valeur absolue varie avec l'état nutritionnel et métabolique (acidose) du sujet ; par contre, son élévation significative (supérieure à l'incubation) est considérée comme pathognomonique de la déficience en thiamine, g) - l'activité de la transcétolase cérébrale est liée aux structures myélinisées et aux faisceaux de fibres myélinisées plutôt qu'aux éléments cellulaires,

h) - l'état de carence produit une baisse initiale de l'activité enzymatique. Cette chute est particulièrement marquée dans les parties tégumentales de la protubérance aux abords du noyau vestibulaire de DEITERS.

La carence en thiamine a été éliminée dans les observations de GLAYTON (dosages érythrocytaires et urinaires) et dans celles de GIRARD (dosages sanguins et LCR). Le cas de GREENHOUSE et les deux cas de CLAYTON ont été traités par la vitamine B1 sans résultat. Le taux de la thiamine a été trouvé bas chez certains membres de la famille rapportée par EIBEN, mais ces résultats sont difficiles à interpréter. La transcétolisation érythrocytaire était normale dans les cas de GREENHOUSE et de CLAYTON et la transcétolase cérébrale du deuxième cas de CLAYTON avait une activité normale. Le cocarboxylase (thiamine pyrophosphate) était normal dans les cas de GIRARD et de CLAYTON.

Ainsi, si la notion de carence est constamment retrouvée dans l'encéphalopathie de WERNICKE, la preuve d'un déficit en thiamine reste à faire au cours de l'encéphalopathie nécrotique subaigüe de LEIGH, bien que les lésions histologiques de ces deux maladies soient identiques.

3°) - L'existence d'une hyper-pyruvicémie soulève l'hypothèse d'une erreur innée du métabolisme. L'hyperpyruvicémie fait partie du tableau biologique de la carence en vitamine B1. Celle-ci étant éliminée, trois mécanismes restent possibles :

a) - on peut supposer un défaut dans le mécanisme oxydatif de l'acide pyruvique. L'étude assez complète de ce mécanisme dans le cas de CLAYTON n'a montré aucune anomalie, cependant l'administration de l'acide lipocaique cofacteur à la fois de l'oxydation pyruvique et du cycle de Krebs, semble avoir donné des résultats favorables sur le plan clinique (CLAYTON), sur la lactacidémie (HOMMES), et sur la pyruvicémie (GIRARD). Dans le cas de GIRARD, l'élévation de la pyruvicémie était anormalement haute et prolongée à la fois chez le malade et chez son père. Le mécanisme de ces constatations reste entièrement inconnu,

b) - l'hypothèse d'une anomalie du cycle de Krebs peut être soulevée. Celui-ci exploré par CLAYTON & GIRARD s'est montré apparemment intact.

c) - la glycolyse a été trouvée anormale dans l'observation de WORSLEY et dans celle de HOMMES. Les taux de la pyruvicémie et de la lactacidémie étaient sensiblement identiques dans les deux cas. Dans le cas de WORSLEY, c'est la production lactique qui semble anormalement élevée et dans le cas de HOMMES, le défaut de l'activité de la pyruvate carboxylase coesistant avec une glucosémie basse suggère à l'auteur la possibilité d'une insuffisance de la gluconéogenèse lactique. Or, l'origine de la production lactique excessive du cas de WORSLEY reste inconnue et en ce qui concerne l'hypothèse de HOMMES, les études isotopiques entreprises par DRURY (31) ont montré que seule une petite fraction de lactate est reconvertie en glycogène par le foie, la majeure partie étant oxydée par le cycle de Krebs.

Ainsi les anomalies biologiques découvertes jusqu'à maintenant demandent à être précisées et confirmées à l'avenir.

d) - l'existence d'une hyperlactatémie pose le problème des relations entre l'acidose lactique congénitale et l'encéphalopathie nérotique subaigue. L'hyperlactatémie des cas rapportés est toujours secondaire à l'hyperpyruvicémie et il n'existe pas d'excès lactique :

GIRARD : pyruvicémie = 16,9 mg/l - lactacidémie = 330 mg/l

CLAYTON pyruvicémie = 21,7 mg/l - lactacidémie = 285 mg/l

WORSLEY pyruvicémie = 21 & 24 mg/l lactacidémie = 305 & 367 mg/l

HOMMES : pyruvicémie = 20 à 40 mg/L lactacidémie = autour de 304

GREENHOUSE lactacidémie = 320 mg/l (considéré comme normal).

Seul WORSLEY signale un pH sanguin bas et évoque une acidose lactique congénitale. Cette observation semble ne pas appartenir au groupe des acidoses lactiques congénitales pour les raisons suivantes :

- les taux de la lactacidémie semblent trop faibles pour provoquer une acidose métabolique qui serait responsable de l'hyperventilation (le pH le plus bas est de 7,29).

- le traitement alcalinisant n'a pas diminué l'hyperventilation, laissant penser que celle-ci était d'origine neurogène.

- les taux élevés de la lactacidémie (540 mg/l) sont constatés pendant les périodes d'hyperventilation indiquant le rôle certain de l'hypocapnie. Malencontreusement, l'équilibre acide/base n'est pas mentionné pendant ces périodes.

- l'existence d'une chlorémie élevée (jusqu'à 115 meq) signalée par les auteurs pourrait mieux expliquer la baisse du pH qu'une hyperlactatémie modérée.

En somme, il peut exister une hyperpyruvicémie au cours des encéphalopathies nécrotiques subaigues, s'accompagnant d'une hyperlactacidémie modérée. Elle peut être la conséquence de l'H₂O₂ ventilation et de son cortège biologique (hypocapnie, alcalose) ou en rapport avec un trouble inné du métabolisme pyruvique maintes fois évoqué et jamais confirmé. Il semble souhaitable devant un tableau clinique évocateur de l'encéphalopathie nécrotique subaigue de procéder à une exploration systématique pour tenter d'éclaircir les troubles métaboliques qui semblent complexes.

1°) - le dosage enzymatique de la pyruvicémie et la lactacidémie, pendant et en dehors d'éventuelles périodes d'hyperventilation, est facilement réalisable.

2°) - l'équilibre acide/base comportant le pH sanguin et urinaire, les bicarbonates plasmatiques et la PCO₂ doit être répété en cas d'anomalie et surtout confronté avec les taux de lactacidémie et de pyruvicémie en tenant compte des autres données portant sur les électrolytes sanguins et urinaires afin d'éviter des erreurs d'interprétation,

3°) - la déficience en thiamine peut être éliminée non seulement par le dosage de la vitamine B₁, dans le sang et dans les urines, mais surtout par la détermination de l'activité de la transcétoylisation du sang total et en ayant recours à l'épreuve au pyrophosphate de thiamine,

4°) - l'épreuve d'hyperglycémie provoquée en dosant de façon simultanée la glucosémie, la pyruvicémie et la lactacidémie, à la recherche d'une élévation anormalement haute et prolongée de ces deux métabolites parait de réalisation et d'interprétation faciles. Normalement, l'élévation est peu marquée (20 % du taux de base en 60 à 90 mn) - DODDS & MILLER (28)

5°) - l'épreuve de charge en lactate a l'avantage d'explorer le système lactate/pyruvate sans passer par le mécanisme complexe de la glycolyse. La perfusion de L-lactate 50 à 75 mg/kg (SOFFER, 112, HAWORTH, 57, - ISRAELS, 67, -) en une heure ne modifie pas (ou modifie très peu) la lactacidémie dosée toutes les 1/2 heures chez un sujet normal. Mais si l'épuration du lactate (par défaut du système lactate/pyruvate ou défaut d'utilisation du pyruvate) ne se fait pas normalement (s'assurer au préalable de l'intégrité des fonctions hépatiques) la lactacidémie s'élève et reste en plateau et ne revient pas à la valeur de base une à deux heures après la fin de l'épreuve,

6°) - l'étude complète de la glycolyse et du cycle de Krebs paraît souhaitable à chaque fois qu'il existe une hyper-pyruvicémie ou une hyperlactacidémie.

L'interprétation des résultats demande beaucoup de prudence étant donné les problèmes délicats de technique enzymologiques et du fait que chez ces malades chroniques alités, avec des troubles nutritionnels majeurs, et souvent une fonte musculaire, l'hyperpyruvicémie et l'hyperlactacidémie, et une éventuelle légère anomalie du cycle de Krebs peuvent être la conséquence de la maladie et non pas le reflet d'une erreur innée du métabolisme.

CONCLUSIONS

Les acidoses lactiques congénitales constituent une entité clinique et biologique consécutive à une erreur innée du métabolisme.

- a - La symptomatologie clinique se caractérise par un début précoce presque toujours en période néonatale par une hyperpnée révélatrice de l'acidose métabolique, par l'apparition secondaire des troubles neurologiques majeurs à type d'hypotonie, d'arriération, de convulsions et par une évolution toujours grave,
- b - Le tableau biologique est monomorphe : une acidose métabolique majeure inexpiquée par ses causes habituelles fait découvrir une hyperlactacidémie de beaucoup supérieure aux hyperlactatémies physiologiques.
- c - La monotonie clinique et biologique contrastent avec la diversité des troubles métaboliques décrits jusqu'à présent.

Ces troubles englobent la quasi totalité du métabolisme intermédiaire et rendent impossible la localisation précise des lésions biochimiques qui siègent quelque part sur la voie allant depuis la dégradation du glycogène, jusqu'aux mécanismes intramitochondriaux de l'oxydo réduction cellulaire en passant par le métabolisme des lipides et éventuellement de celui des protides. La pluralité des mécanismes mis en cause justifie le terme des acidoses lactiques congénitales, jusqu'à ce que la découverte d'une lésion métabolique

précise vienne constituer une base unique aux anomalies apparemment différentes d'un cas à l'autre.

L'encéphalopathie nérotique subaiguë infantile est une maladie classiquement dégénérative, aux lésions anatomo-pathologiques monomorphes, ses signes cliniques sont d'ordre neurologiques, son début est plus tardif et son évolution, volontiers par poussées, est plus prolongée. Les troubles de l'équilibre acide/base et les signes respiratoires observés semblent être les conséquences des troubles généraux et des lésions anatomiques de la maladie. L'hypothèse d'une erreur innée du métabolisme soulevée par certains n'a pu être confirmée jusqu'à maintenant par des preuves biologiques.

Les liens éventuels entre un groupe de maladies où l'erreur innée du métabolisme est admise par tous, avec une entité neurologique classiquement considérée comme d'origine dégénérative, ne peuvent être élucidés que grâce à une meilleure connaissance des lésions anatomiques de l'encéphale dans les acidoses lactiques congénitales et des troubles métaboliques de l'encéphalopathie nérotique subaiguë infantile. Celle-ci est une maladie relativement plus fréquente, c'est pourquoi il paraît souhaitable de procéder à une exploration métabolique aussi complète que possible chaque fois que son diagnostic est suspecté du vivant du malade.

Dans l'avenir, la découverte d'une "lésion biochimique" commune pourra peut-être établir un lien entre ces deux maladies qui diffèrent l'une de l'autre par la clinique, la biologie et l'anatomo-pathologie.

Les thérapeutiques à visées pathogéniques ont échoué jusqu'à maintenant, les rares succès enregistrés n'étaient que transitoires. Elles méritent cependant d'être tentées en fonction si possible, des anomalies biologiques et des désordres enzymatiques constatés. Ces recherches thérapeutiques semblent pleinement justifiées par la gravité du pronostic.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BRISSAUD

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

(Auteurs - Titre - Journal - Volume - Page - Année).

1 - ALPERT R.N. -

Lactate production and removal and the regulation of metabolism.
Ann. N.Y. Acad. Sci - 119, 445 - 1965.

2 - ANTONIS A. - CLARK M. and PILKINGTON T.R.E. -

A semi automated fluorimetric method for the enzymatic determination of pyruvate, lactate, acetoacetate and Beta hydroxybutyrate levels in plasma.
J. Lab. Clinic. Med. - 68 - 340. (1966).

3 - BALL E.G. -

Regulation of fatty acid synthesis in adipos tissues.
Adv. Enz. Regul. - 4, 3. 1966.

4 - BARGETON-FARCAS E. - COCHARD A.M. - BRISSAUD H.E. - ROBAIN O.
et LEBALLE J.C. -

Encéphalopathie infantile familiale avec nécrose bilatérale et symétrique des corps striés.
J. Neurol. Sci. 1, 429 - 1964.

5 - BERRY M.N. -

The liver and lactic acidosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 60, 1, 260. 1967.

6 - BERRY M.N. and SCHEUER J. -

Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock -
Metabolism - 16, 537. 1967.

7 - BJORNTORP, P. -

The effect of lactic acid and adipose tissue metabolism in vitro.
Acta. Med. Scand. 178. 253. 1965.

8 - BJORNTORP, P. -

Inhibition of lipase activation in rat epididymal fat pads in vitro.
Amer. J. Physiol. - 210. 733. 1966.

9 - BOXER G.E. and DELVIN T.M. -

Pathways of hydrogen ion transport. Science - 134. 1.495. 1961.

10 - BOULANGER P., POLONOWSKI J., TAYEAU F., MANDEL P. et BISERTE G. -

Biochimie médicale.
Fascicule II MASON & Cie 1967.

11 - BRODER G. and WEIL M.H. -

Excess lactate an index of reversibility of shock in human patients
science 143. 1.457. 1964.

12 - BUCKLE R.M. - RUBINSTEN D., Mc. GARRY E.E. and BECK J.G. -

Factors influencing the release of free fatty acids from rat adipose tissue.
Endocrinology - 69. 1.000. 1961.

13 - BUCKLE R.M. -

The glyoxylic acid content of human blood and its relationship to thiamine deficiency.
Clin. Sci. 25.207. 1963.

14 - CAIN S.M. -

O₂ deficit incurred during hypoxia and its relation to lactate and excess lactate.
Am. J. Physiol. - 213. 57. 1967.

15 - CARLSON L.A. and PERNOW B. -

Studies on the peripheral circulation and metabolism in man - I -
Oxygen utilisation and lactate - pyruvate formation in the legs at rest and during exercise in healthy subjects.
Acta physiol. Scandinavi. 52. 328. 1961.

- 16 - CHRISTENSEN E., MELCHIOR J.C. and PLUM P. -
Infantile chronic necrotizing encephalopathy.
Acta. Paediat (Upsala) 52, 304. 1963.
- 17 - CHRISTENSEN E., MELCHIOR J.C. and PLUM P. -
Combined lesions of basal ganglia, Medulla oblongata and spinal
cord in a 10 year old boy.
Acta. Paediat. (Ypsala) 45, 396. 1956.
- 18 - CLAYTON B., DOBBS R.H. and PATRICK A.D., LEIGH'S. -
Subacute necrotizing encephalopathy clinical and biochemical study
with special reference to therapy with lipoate.
Arch. Dis. Child. - 42, 467. 1967.
- 19 - COCHRANE W.A., COLLINS, WILLIAMS C. and DONOHUE W.L. -
Superior hemorrhagic polioencephalitis occurring in an infant -
Probably due to thiamine deficiency from use of a Soja bean product
Pediatrics - 28, 771. 1961.
- 20 - CUBBERLEY P.T., POLESTER S.A. and SCHULMAN C.L. -
Lactic acidosis and death after the treatment of obesity by fasting.
New England J. Med. - 272, 628. 1965.
- 21 - DAUGHADAY W.H., LIPICKY R.J. and RASINSKI D.C. -
Lactic acidosis as a cause of nonketonic acidosis in diabetic patients
New-Engl. J. Med. - 267, 1,010. 1962.
- 22 - DAVIS R.A., WOLF A. -
Infantile Beri-Beri associated with wernicke's encephalopathy.
Pediatrics. 21, 409. 1958.
- 23 - DAVIDSON M.B., BOZARTH W.R., OHALONNER D.R., and GOODNER
C.J. -
Phenophormin hypoglycemia and lactic acidosis.
New-Engl. J. Med. - 275, 886. 1966.
- 24 - DEMEUTTER. R.C., and SHREEVE W.W. -
Conversion of DL lactate, 2 C 14 or 3 C 14 or pyruvate 2 C 14 to
blood glucos in humans. Effects of diabetea, insulin, tolbutamide, and
glucos load.
J. Clin. investig. - 42, 525. 1963.

25 - DESCOMPS B., BARJON P. and CRASTES de PAULET A. -

Le métabolisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques.

Path. Biol. - 15. 78. 1967.

26 - DOSSETER D., ZBOROVSKI D., DIXON H.B. and PARE J.A.P. -

Hyperlactacidemia due to hyperventilation.

Ann. NY. Acad. Scie. 119. 974. 1965.

27 - DOLE V. P. -

A relation between non esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.

J. Clin. Invest. 35. 150. 1956.

28 - DODDS C., MILLER A.L. and ROSE C.F.M. -

Blood lactate and pyruvate response of normal subjects to dextrose, sucrose, and liquide glucose -

Lancet. 2. 178. 1960.

29 - DREYFUS P.M. -

Clinical application of blood transketolase determination.

New England. J. Med. 267. 586. 1962.

30 - DREYFUS P.M. - et VICTOR M. -

Le système nerveux et la carence en thiamine : observations neuro-pathologiques et biochimiques :

SCHWEIZ Med. Wschr. 93. 1.655. 1963.

31 - DRURY R., WICK N. -

Chemistry and Metabolism of L. (+) and D. (-). - lactic acids -

Ann. N.Y. Acad. Sci. - 119. 1.061. 1965.

32 - DUPONT Vic et POCIDALO J.J. -

Intoxication aiguë par ENH. état de mal épileptique et grande acidose métabolique.

Bulletin Médical Hôp. - 116. 613. 1965.

33 - EBELS E.J., BLOCKZIJL E.J. & TROELSTRA J.A. -

A wernick-like encephalomyelopathie in children (IEIGH) an inborn error of metabolism.

Helv. Peadi. Acta. - 20. 310. 1965.

34 - EIBEN B.M., DOOLEY J.B. & STOWE S.M. -

Subacute necrotizing encephalopathy in infancy -
Neurology (minn.) - 15. 293. 1965.

34 bis - EICHENHOLZ A., MULHAUSEN R.O., ANDERSON W.E. & MACDONALD F.M. -

Primary hypocapnia a cause of metabolic acidosis.
J. Appl. Physiol. 17. 282. 1962.

35 - ELDRIDGE F. & SALZER J. -

Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans.
J. Appl. Physiol. 22. 461. 1967.

36 - ERICKSON R.J. -

Familial infantile lactic acidosis.
J. Pediat. 66. 1.004. 1965.

37 - FARRIAUX J.P., HAN. K., FONTAINES G. & HAVEZ R. -

La lactico déhydrogénase : revue critique.
Path. Biol. 15. 299. 1967.

38 - FEIGIN I. & WOLF A. -

A disease in infants resembling chronic Wernicke's encephalopathy.
J. Pediat. - 45. 243. 1954.

39 - FERNANDES J. & VAN DE KAMER J.H. -

Hexose and protein tolerance tests in children with liver glycogenosis caused by a deficiency of the debranching enzyme system.
Pediatrics - 41. 935. 1968.

40 - FINE I.H., KAPLAN N.O. & KUFTINEL D. -

Developmental changes of mammalian lactic dehydrogenases.
Biochemistry - 2. 116. 1963.

41 - FIELD M., BLOCK J.B., LEVIN R. and RALL D.P. -

Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders.
Amer. J. Med. 40. 528. 1966.

42 - FREUND H. -

Dosage automatique continu de l'acide pyruvique.
Ann. Biol. Clin. - 25. 421. 1967.

43 - FRANKEL H.M. & FERRANTE F.L. -

Effect of arterial PCO_2 on appearances of increased lactate during hyperthermia.

Amer. J. Phys. 210, 1.269. 1966.

44 - GARCIN R., GRUNER J.E., & GOLDEWSKI S. -

Spongiose disséminée de l'encéphale évoluant cliniquement par poussée chez un enfant malgache.

Revue neurologique - 95, 273. 1965.

45 - GEVERS V., DOWDLE E. -

The effect of pH on glycolysis in vitro.

Clin. Sci. - 25, 343. 1963.

46 - GIRARD F. -

Polio encéphalite hémorragique de WERNICKE.

Journées Parisiennes Pédiatriques - 1962. (Ed. Flammarion) page 267.

47 - GOTO I., PETERS H.A. & REESE H.H. -

Pyruvic & lactic acid metabolism in muscular dystrophy, neuropathies and other neuromuscular disorders.

Amer. J. Med. Sci. - 253, 431. 1967.

48 - GOLDMANN H.I., KARELITZ S., SEIFTER E., ACS H., & SCHELL N. -

Acidosis in premature infants due to lactic acid.

Pediatrics, 27, 921, 1961.

49 - GREEN N.M. & TALNER N.S. -

Blood lactate pyruvate & lactate pyruvate ratios in congenital heart disease.

New-Engl. J. Med. 270, 1.331. 1964.

50 - GREEN N.M. -

Effect of epinephrine on lactate pyruvate and excess lactate production in normal human subjects.

J. Lab. Clin. Med. 58, 682. 1961.

51 - GREEN D. & Mc. LENNAN D.H. -

L'organisation du système de transfert des électrons.

Exposé annuel de biochimie médicale - 26, 51. 1965.

52 - GRANHOLM L. & SIESJO B.K. -

Lactate and pyruvate concentrations in blood cerebrospinal fluid and brain tissue of the cat.

Acta. Physiol. Scand. 70. 255. 1967.

53 - GREENHOUSE A.H. & SCHENECK S.A. -

Subacute necrotizing encephalopathy : a reappraisal of thiamine deficiency hypothesis.

Neurology (Minn.) 18. 1. 1968.

54 - COMPTE RENDU DES SEANCES DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE. -

Réunion de Paris du 19 mars 1968.

55 - HARTMANN A.F., WOHLTMANN H.J., PURKERSON M.L. & WESLEY M.E. -

Lactate metabolism. Studie of a child with a serious congenital deviation.

J. Pediatr. - 61-165-1962.

56 - HARTMANN A.F., WOHLTMANN H.J., WESLEY M.E. & HERSHEY F.R. -

Abnormal muscle isozyme pattern in a child with defective lactate metabolism.

Am. Ped. Society Seattle. Abst. 1964.

57 - HAWORTH J.C., FORD J.D. & YOUNOSZAI M.K. -

Familial chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.

Canad. Med. ASS. J. - 97. 773. 1967.

58 - HADJIVASSILIOU A.G. & RIEDER S.V. -

The enzymatic assay of pyruvic and lactic acids a definitive procedure.

Clin. Chim. Acta. 19. 357. 1968.

59 - HOHORST H.J., ARESE P., BARTELS H., STRATMAND D. & TALKE H. L. (+). -

Lactic acid and the steady state of cellular red/ox systems.

Ann. N.Y. Acad. SCI. 119-974-1965.

60 - HOMMES E.A. & POLMAN J.D. LEIGH'S. -

Encephalomyalopathy an inborn error of gluconeogenesis.

Arch. Dis. Child. - 43. août 1968.

61 - HOBERTMAN H.D. -

The fate of the alpha H. atom of L.-lactate in perfused rat liver.
Ann. NY. Sci. - 119, 1,070, 1965.

62 - HOWELL R.R., ASHTON D.M. and WYNNGARDEN J.B. -

Glucose-6-phosphatase deficiency in glycogen storage disease.
Pediatrics 29, 553, 1962.

63 - HUCKABEE W.E. -

Abnormal resting blood lactate : I - the significance of hyperlactate-
mia in hospitalized patients -

Am. J. Med. - 30, 833, 1961.

II - Lactic acidosis :

Am. J. Med. - 30, 840, 1961.

64 - HUCKABEE W.E. -

Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism :

I - Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation.

J. Clin. Invest. - 37, 244, 1958.

II - Exercise and formation of O_2 DEBT.

J. Clin. Invest. - 37, 255, 1958.

III - Effects of breathing low-oxygen gases.

J. Clin. Invest. 37, 264, 1958.

65 - HUCKABEE W.E. -

Control of concentration gradients of pyruvate & lactate across cell
membranes in blood.

J. Appl. Physiol. - 9, 163, 1956.

66 - HUCKABEE W.E. and NEILL W.A. -

Prevention of lactic acidemia with redox dyes.

Ann. Int. Med. 58, 712, 1963.

67 - ISRAELS S., HAWORTH J.D., GOURLEY D., & FORD J.D. -

Chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.
Pediatrics 34, 346, 1964.

68 - ISSEKUTZ B., MILLER H.I., PAUL P. and RODAHL K. -

Effect of lactic acid on free fatty acids and glucose oxydation in dogs.
Amer. J. Physiol. - 209, 1,137, 1965.

69 - JUDGE M.A., VAN EYS J. -

Excretion of D. Lactate acid by humans.
J. Nutr. - 76, 310, 1962.

70 - KAMOSHITA S., AGUILAR M.J. & LANDING B.H. -

Infantile subacute necrotizing encephalomyelopathy.
Amer. J. Dis. Child., 116, 120, 1968.

70 bis - KAYSER Ch. -

Physiologie.
Edition Flammarion. Tome II - page 1.031. -

71 - KELLY W.N., ROSENBLOOM F.M., SEEGLER J.E., and HOWELL R.R. -

Excessive production of uric acid in type I glycogen storage disease.
J. Pediatrics - 72, 488, 1968.

71 bis - KRASNOW N. & CORLEN R. -

Myocardial lactate metabolism in coronary insufficiency.
Ann. Int. Med. - 59, 781, 1963.

72 - KREBS H.A. -

La gluconéogenèse.
Exp. Ann. Bioch. méd. - 26, 13, 1965.

73 - LABORIT H., BARON C. et WEBER B. -

Variations de la lactacidémie sous l'effet de l'hyperventilation avec ou sans hypocapnie.
Agressologie. 7, 331, 1966.

74 - LAKKE J.P., W.F., EBELS E.J. and TENTHUYE O.J. -

Infantile necrotizing encephalomyelopathy (LEIGH).
Arch. of Neurol. - 16, 227, 1967.

75 - LEVY M.N. -

Lactate uptake by the intact kidney.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 119, 1.029, 1965.

76 - LEGRAIN M. & ASSAN R. -

L'acidose lactique post-opératoire.
Anesthésie Anal. Réan. - 23, 791, 1966.

77 - LEUSEN L., LACROIX E. & DEMEESTER G. -

Lactate and pyruvate in the brain of rats during changes in acid base balance.

Arch. Inter. Physiol. Bioch. - 75, 310, 1967.

78 - LEIGH D.J. -

Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. - 14, 216, 1951.

79 - LEWIS A.J. -

Infantile subacute necrotizing encephalopathy.

Canada Med. Assoc. J. - 93, 878, 1965.

80 - LIANG C.C. -

Studies on experimental thiamine deficiency.

I - Trends of keto acid formation and detection of glyoxylic acid. ;

Bioch. J. - 82, 429, 1962.

II - Tissue breakdown and glyoxylic acid formation ;

Bioch. J. - 83, 101, 1962.

81 - LINDBLAD B., LINDBLAD BOS., CLIN. P., SVANBERG B., ZETTERS-TROM R. -

Methylmalonic acidemia - A disorder associated with acidosis, hyperglycinemia and hyperlactatemia.

Acta paediat. Scand. - 57, 417, 1968.

82 - LOOMIS M.E. -

An enzymatic fluorometric method for the determination of lactic acid in serum.

J. Lab. and Clin. Med. - 57, 966, 1961.

82 bis - LOWE C.U., SOKAL J.E., MOSOVITCH L.L., SARCIONE E.J., and DORAY B.H. -

Studies in liver glycogen disease ; effects of glucagon and other agents on metabolic pattern and clinical status.

Amer. J. Med. - 33, 4, 1962.

83 - MARBACH E.P. & WEIL M.H. -

Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate.

Use and significance of metaphosphoric acid as a common precipitant.

Clin. Chemist. - 13, 314, 1967.

81 - MASON H.H. & ANDERSEN D.H. -

Glycogen disease of the liver (VON GIERKE'S disease) with hepatoma.
Case report with metabolic studies.
Pediatrics - 16, 785, 1955.

85 - Mc. ARDEL B. -

The quantitative estimation of pyruvic and alpha oxoglutaric acids by
paper chromatography in blood and urine -
Biochim. J. - 66, 144, 1957.

86 - Mc. ARDEL B., Mc. KENZIE, I.C.K. and WEBSTER G.R. -

Studies on intermediate carbohydrate metabolism in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 23, 127, 1960.

87 - NAMIKI H. -

Subacute necrotizing encephalomyelopathy. -
Arch. Neurol. - 12, 98, 1965.

88 - NECHES W. and PLATT M. -

Cerebrospinal fluid LDH. in 287 children including 53 cases of meningitis of bacterial and non bacterial etiology.
Pediatrics - 41, 1,097, 1968.

89 - NORDIO S., LA MEDICA G.M., DE PRA M. et TROVINI G.C. -

Ipper lattacidemia idiopatica de lattants ?
Minerva Pediatr. 15, 1,068, 1963.

90 - OBERHOLZER V.G., LEVIN B., BURGESS E.A., and YOUNG W.F. -

Methylmalonic aciduria.
Arch. Dis. Childh. - 42, 492, 1967.

91 - PERRET CL., ENRICO J.F., MONTANI S. et PAPALARDÒ G. -

Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogénie de l'acidose lactique
"spontanée".
SCHWEIZ. Med. WSCHR. 97, 666 et 702, 1967.

92 - PERETZ D.L., SCOTTE H.M., DUFF. J., DOSSETOR J.B., Mc. LEAN L.D. and Mc. GREGOR M. -

The significance of lactacidemia in the shock syndrome.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119, 1,133, 1965.

- 93 - PESCE A., Mc. KAY R.H., STOLZENBACH F., CAHN R.D. and KAPLAN R.O. -

The comparative enzymologie of lactic dehydrogenase.
J. Biol. Chem. 239. 1. 753. 1964.

- 94 - PITTS F.N. and Mc. CLURE J.N. -

Lactate metabolism in anxiety neurosis.
New Engl. Med. J. - 277. 1. 329. 1957.

- 95 - PLUM F. and POSNER B.J. -

Blood and cerebrospinal fluid lactate during hyperventilation.
Ann. J. Physiol. - 212. 864. 1967.

- 96 - PLUM, F. and SWANSON A.G. -

Central neurogenic hyperventilation in man.
Arch. Neurol. Psych. CHICAGO. 81. 535. 1959.

- 97 - POSER C., VAN BOGAERT L. -

Leuco et polio encéphalopathies symétriques nécrosantes.
Rev. Neurol. 103. 3. 1960.

- 97 bis - POLONOWSKI C. et COLIN J. -

Explorations biochimiques en pédiatrie.
Exp. Sci. Fr. - 1963. page 12.

- 98 - PROCOPIE P.G., TURNER B. and SELBY G. -

Subacute necrotizing encephalopathy in an acidotic child.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 30. 349. 1967.

- 99 - REIDENBERG M.M., HAAG B.L., CHNNICK B.J., SHUMAN C.R., and WILSON T.G.G. -

The response of bone to metabolic acidosis in man.
Metabolism. 15. 236. 1966.

- 100 - RICHTER R.B. -

Infantile subacute necrotizing encephalopathy with predilection for the brain stem.
J. Neuropath. Exp. NEUROL. 16. 281. 1957.

- 102 - ROBINSON F., SOLITAR G.B., LAMARCHE J.B. and LEVY L.L. -

Necrotizing encephalomyelopathy of childhood.
Neurology (minnea). 17. 472. 1967.

103 - SACKS W. -

The cerebral metabolism of L. and D. lactate - C 14 in humans in vivo.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 119-1.091. 1965.

104 - SAVORY J. and KAPLAN A. -

A gas chromatographic method for the determination of lactic acid in blood.

Clinic. Chemist. 12. 559. 1966.

105 - SCHARER K., ANNE MARTY and MUHLERHALER J.P. -

Chronic congenital lactic acidosis. A fatal case with hyperphosphatemia and hyperlipemia.

Helv. Paediat. Acta. - 23. 107. 1968.

106 - SCHREEVE W.W. and HENNES A.R. -

Pathways of carbohydrate formation in man.

J. Clin. Invest. - 37. 999. 1968.

107 - SCHWARTZ W.B. and WATERS W.C. -

Lactate versus bicarbonate. A reconsideration of therapy of metabolic acidosis.

Amerc. J. Med. 32. 831. 1962.

108 - SCHEERER P.P., PIERRE R.V., SCHWARTZ D. and LINMANN J.W. -

Reed sternberg cell leukemia and lactic acidosis - unusual manifestation of Hodgkin's disease.

New Engl. J. Med. - 270. 274. 1964.

109 - SCHIMASSEK H. -

Lactate metabolism in isolated perfused rat liver.

Ann. N.Y. Acad. Sci. - 119. 1.013. 1965.

110 - SEIBERT D., EBAUCH F.G. and HAWBECKER S.C. -

Assessment of tissue anoxemia in chronic anemia by the arterial lactate/pyruvate ratio and excess lactate formation.

J. Lab. Clin. Med., 69. 177. 1967.

111 - SOKAL J.E., LOW C.U., SARCION E.J., MOSOWICH L.L. and DORAY B.H. -

Studies of glycogene metabolism in liver glycogen disease (VON GIERKE'S disease) with hepatoma, case report with metabolic abnormalities and response to glucagon.

J. Clin. Invest. - 40. 364. 1961.

- 112 - SOFFER L.J., DANTES D.A., NEWBURGER R. and SOBOTKA H. -

Metabolism of sodium D.-Lactate.
Arch. Int. Med. - 60. 876. 1937.

- 112 bis - SORIANO J.R., TAITZ L.S., FINBERG L. and EDELMANN C.M. -

Hyperglycinemia with Keto acidosis and leukopenia.
Pediatrics - 39. 818. 1967.

- 113 - SPECTOR R.G. -

Content of lactic acid and adenosine mono di and triphosphates in anoxia ischemic rat brain.
J. Path. Bact. - 90. 533. 1965.

- 114 - TAKANO N. -

Role of hypocapnia in the blood lactate accumulation during acute hypoxia. -
Resp. Physiol. (Amsterdam). 4. 32. 1968.

- 115 - THIEFFRY S., FARKAS-BARGETON E., MARTIN C. et LYON G. -

Encéphalopathie nécrotique subaiguë de l'enfant.
Revue Neurol. 113. 105. 1965.

- 116 - TOM, M.R. and REWCASTE N.B. -

Infantile subacute necrotizing encephalopathy.
Neurol. (Minn.), 12. 624. 1962.

- 117 - TOMMASI M., VAUZELLE J.L., ROCHET. M., TABIB A., DUMAS F.
ry LEUNG-TACK KI A. -

L'encéphalopathie nécrotique subaiguë infantile.
J. Med. LYON - 49. 1.403. 1968.

- 118 - TOBIN R.B. -

In vivo influences of hydrogen ions on lactate and pyruvate of blood.
Amer. J. Physiol. 207. 601. 1964.

- 119 - TOIVANEN P., DAHL M., and TOIVANEN A. -

Urinary excretion of pyruvic and lactic acid in premature and full-term, newborn infants.
Act. Paediat. (UPSALA) 52. 564. 1963.

120 - TRANQUADA R.E., GRANT W.J. and PETERSON C.R. -

Lactic acidosis.

Arch. Inter. Med. 117, 192, 1966.

121 - TRANQUADA R.E., BERNSTEIN S. and GRAND W.J. -

Intravenous methylene blue in the therapy of lactic acidosis.

Arch. of Inter. Med. - 114, 13, 1964.

122 - YASHON D. and JANE J.A. -

Subacute necrotizing encephalomyelopathy of infancy and childhood.

J. Clin. Path. 20, 28, 1967.

123 - WANG C.S.C., LEVISON H., MUIRHEAD D.M., BOSTON R.W. and SMITH C.A. -

Relationship of blood lactate to acidosis and hypoxia in respiratory distress syndrome.

The Society for Pediatric Research. Atlantic City N.J. 1963.

124 - WATERS W.C., HALL J.D. and SCHWARTZ W.B. -

Spontaneous lactic acidosis.

Amer. J. Med. - 35, 781, 1963.

125 - WARNOCK L.G., KOEPPE R.E., INCIARDI N.F., and WILSON W.E.

L. (+) and D. (-) lactate as precursors of muscle glycogen.

Ann. N.Y. Acad. Sci. - 119, 1, 048, 1965.

126 - WEIL R., PEH-PING HO. and ALTSZHLER N. -

Effect of free fatty acids on metabolism of pyruvic and lactic acids.

Amer. J. Physiol. 208, 887, 1965.

127 - WEIL R., ALTZHLER N. and KESSLER J. -

Effect of growth hormone on pyruvic acid metabolism.

Amer. J. PHYSIOL. - 201, 251, 1961.

128 - WOHLWILL F.J. and PAINE R.S. -

Progressive demyelinating leucoencephalopathy.

Neurology (Minn.), 8, 285, 1958.

129 - WORSLEY H.E., BROCKFIELD R.W., ELWOOD J.S., NOBLE R.L. and TAYLOR W.H. -

Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs.

Arch. Dis. Childh. - 40, 492, 1965.

130 - ZINKHAM W.H., BLANCO A. and KUPCHYK F. - LDH isozymes.

Biological and clinical significance.

Pediatrics - 37, 120, 1966.

